



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE
AL REPUBLICII MOLDOVA**

**Cancerul ovarian,
trompelor uterine și peritoneal primar**
Protocol clinic national

PCN - 140

Chișinău, 2020

Aprobat la ședința Consiliului de experți al Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale din 21.09.2020, proces verbal nr. 3
Aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale nr.1213 din 18.12.2020 cu privire la aprobarea Protocolului clinic național „Cancerul ovarian, trompelor uterine și peritoneal primar”

CUPRINS	
SUMARUL RECOMANDĂRILOR	
PREFAȚĂ	
A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ	3
A.1. Diagnostic	3
A.2. Codul bolii (CIM 10)	3
A.3. Utilizatorii	3
A.4. Obiectivele protocolului	4
A.5. Data elaborării protocolului	4
A.6. Data următoarei revizuirii	4
A.7. Lista autorilor	4
A.8. Definițiile folosite în document	4
A.9. Etiopatogenia cancerului ovarian	5
B. PARTEA GENERALĂ	8
B.1. Nivelul instituțiilor de asistență medicală primară	8
B.2. Nivelul consultativ specializat (Oncoginecolog la CCD al Institutului Oncologic)	9
B.3. Nivelul de staționar	9
C. 1.ALGORITMUL GENERAL DE CONDUIȚĂ	11
C.1.1. Prezentarea cazului	11
C.1.2. Diagnostic stabilit la intervențiile chirurgicale anterioare	12
C.1.3. Stadializarea patologică, chimioterapie primară / tratamentul primar	13
C.1.4. Stadiul II, III, IV după tratament primar	14
C.1.5. Stadiul I-IV răspuns complet	15
C.1.6. Statutul patologiei. Patologie persistentă sau tratament antirecidivant n, o, p	16
C.1.7. Prezentare clinică tratamentul primar	17
C.1.8. Monitorizare/supraveghere. Patologie recurentă (recidivantă). Tratamentul recidivelor	18
C.1.9. Prezentare clinică. Investigații. Diagnosticul	19
C.1.10. Tumori din celule embrionale tratamentul primar	20
C.1.11. Tumori stromale ale cordonului sexual	22
C.1.12. Carcinosarcom (tumori mulleriene mixte maligne)	23
C. 2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR	24
C.2.1 Clasificarea cancerului ovarian, al trompei uterine și primar peritoneal	24
C. 2.2 Clasificarea oms histopatologică a tumorilor ovariene	26
C.2.3. Profilaxia	27
C. 2.4 Etiologia	28
C. 2.5 Factori de risc	29
C.2.6. Screeningul	29
C. 2.7.1 Anamneza	30
C. 2.7.2 Tabloul clinic	30
C. 2.7.3 Examenul fizic	31
C. 2.7.4 Investigații paraclinice	31
C. 2.7.5 Diagnosticul diferențiat	33
C. 2.7.6 Criterii de spitalizare	34
C. 2.7.7 Tratamentul	34
C.2.7.7.1 Tratamentul chirurgical	34
C.2.7.7.2 Tratamentul medicamentos	37
C.2.7.7.2.1 Scheme, preparate și regime chimioterapeutice în Cancerul Ovarian	40
C.2.7.7.2.2 Scheme, preparate și regime chimioterapeutice în Tumori germinogene ovariene	41
C.2.7.7.3 Tratamentul la domiciliu	42
C.2.7.7.4 Alte tipuri de tratament	43
C.2.7.7.5 Tratamentul paliativ	44
C. 2.7.8 Evoluția	44
C. 2.7.9 Supravegherea	45
C. 2.7.10 Prognosticul	46

D. Resurse umane și materiale necesare pentru respectarea prevederilor protocolului	50
E. Indicatori de monitorizare a implementării protocolului	52
ANEXE	53
Anexa Nr.1 Ghidul pacientei Cancerul ovarian	53
Anexa Nr.2 Nivelurile de evidență științifică și gradele de recomandare	55
Anexa nr.3. FIȘA STANDARDIZATĂ	56
BIBLIOGRAFIE	59

SUMARUL RECOMANDĂRILOR

Cancerul ovarian - este o tumoră malignă care se dezvoltă din țesutul ovarului, în 90% din celulele care alcătuiesc epitelul învelișului ovarian. În stadiile incipiente, poate fi vindecat în 90-95%. Se depistează, de obicei, în stadii avansate, când este răspândit în țesuturile adiacente.

Numeroși factori au fost implicați în patogeneza cancerului ovarian: factorii de creștere a celulelor epiteliale ovariene, factorii hormonal, oncogenele, antioncogenele și anomaliile cromozomiale.

Cancerul de ovar este o afecțiune cu evoluție lentă sau chiar asimptomatic la debut. Acesta fiind motivul pentru care îi este permis să evolueze, pacienta neprezentându-se la medic căci simptomele sunt generale și nespecifice. Abia în stadiile tardive, când procesul este deja extins, apar și acuze mai grave, iar pacienta se prezintă pentru investigarea stării de sănătate. În general, cancerul ovarian este diagnosticat la aproximativ un an de la debut. Simptomele care apar în stadiile tardive sunt determinate în principal de efectul compresiv pe care începe să îl aibă tumoarea asupra structurilor din jur.

În stadiile incipiente ale bolii semnele fizice pot fi relativ puține, însă în unele situații se poate descoperi: existența unor formațiuni tumorale sensibile sau nu la palpare, cu localizare predilectă în fosele iliace, ascită, pleurezie, obstrucție intestinală și tumori abdominale, prezența la tușeul bimanual vaginal implantul în douglas.

Din diagnosticul paraclinic face parte:

Analize de laborator: Hemoleucograma: pacienta poate avea anemie cronică (stare caracteristică afecțiunilor oncologice); analiza biochimică a sângelui: în vederea stabilirii funcției hepatice și renale, markerii tumorali: CA125, Ca19.9, CEA, AFP, He4, HCG.

Explorările paraclinice de diagnostic sunt:

Obligatorii:

- Ecografia convențională transabdominală - permite un diagnostic precoce;
- Ecografia endovaginală - permite un diagnostic mai precoce și mai precis;
- Radiografia pulmonară.

La necesitate:

- Tomografia și RMN cu contrast a abdomenului și pelvisului;
- Limfangiografia;
- Radiografia abdominală pe gol, irigografia, urografia;
- Pelviscopia;
- Histeroscopia;
- Laparoscopia;
- Puncția Douglasului - pozitivă în cancer de ovar avansate.

Opțiunile terapeutice, inclusiv prognosticul, în cazul pacientelor diagnosticate cu cancer ovarian, depind de stadiul și tipul histologic. Alți factori importanți care trebuie luați în considerare includ: vârsta, starea reproductivă, dorința de a avea copii, fertilitatea, starea generală de sănătate, factori de risc, eventuale boli și afecțiuni cronice.

În prezent, opțiunile terapeutice ale cancerului de ovare include tratamentul chirurgical, chimioterapie și radioterapie.

Tratamentul chirurgical cuprinde:

- Histerectomie subtotală sau totală (după caz), tubectomie și anexectomie bilaterală;
- Tot epiploonul implicat trebuie înlăturat;
- Noduli suspecți sau măriți în dimensiune trebuie rezecțați.

Procedee chirurgicale ce pot fi considerate pentru operații citoreductive optimale (în toate stadiile) pot fi:

- Rezecție de intestine;
- Colecistectomie;
- Gastrectomie parțială;
- Cistectomie parțială;
- Ureteroneocistostomie.

Tratamentul medicamentos implică administrarea de chimiostatice. Acestea sunt medicamente antineoplazice care pot reduce multiplicarea și dezvoltarea celulelor canceroase. Chimioterapia poate fi administrată ca adjuvant postchirurgical sau ca tratament de sine stătător, când chirurgia deja nu mai este recomandată.

Cancerul de ovar are cel mai sumbru prognostic dintre toate cancerurile sferei genitale (supraviețuirea oncologică la 5 ani este de 15-40%).

PREFAȚĂ

Protocolul a fost elaborat de grupul de lucru al Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova, constituit din reprezentanți ai IMSP Institutul Oncologic din RM și ai Catedrei de oncologie a USMF “Nicolae Testemițanu”.

Protocolul național este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale în problema cancerului ovarian, și va servi drept bază pentru elaborarea protocoalelor instituționale.

La recomandarea Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al RM, pentru monitorizarea protocoalelor instituționale, pot fi folosite formulare suplimentare care nu sunt incluse în Protocolul Clinic Național.

Abrevieri utilizate în document

TC	Tomografie Computerizată
RMN	Rezonanță Magnetică Nucleară
EGF	(Epidermal Growth Factor), Factorul Epidermal de Creștere
IV	Administrare intravenoasă
IP	Administrare intraperitoneală
CCD	Centrul Consultativ Diagnostic
LH	hormonul luteinizant
FSH	hormonul foliculo-stimulant
HCG	hormonul gonadotrofinic corionic

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

A.1. Diagnostic:

Cancer ovarian

Cancer ovarian recidivant (recurent)

Cancer al trompei uterine

Cancer peritoneal

Cancerul ovarian reprezintă una dintre cele mai grave patologii ginecologice, o afecțiune depistată de obicei tardiv (având o simptomatologie nespecifică), cu o evoluție agresivă și cu rata înaltă de recidivare după un tratament considerat radical.

Frecvența acestei maladii variază mult la diferite regiuni geografice și grupuri etnice, ocupând locul **VIII din maladiile maligne la femei** și prezintă a patra cauză de mortalitate prin cancer la femei, cu aproximativ **300 000** de cazuri noi înregistrate în **2018**, la nivel mondial.

În 2018 în SUA se atesta aproximativ **22.240 de cazuri noi** și **14.070 de decese** prin cancer ovarian.

În Europa, estimările preventive pentru 2018 indică o incidență de **45.694 (15,7%)** cazuri și **32.250 (10,7%)** cazuri de deces prin cancer ovarian.

Cancerul ovarian afectează în cea mai mare măsură femeile tinere și de vârstă medie, dar poate să apară la orice vârstă, inclusiv la fetițe. La naștere fiecare fetiță are un risc de 5-7% de a dezvolta în cursul vieții o tumoră ovariană și aproximativ 15% din aceste tumori sunt maligne.

În Republica Moldova incidența cancerului ovarian este:

- în 2015 - 142 de paciente primare cu cancer ovarian sau 7,7‰;
- în 2016 - 173 de paciente sau 9,4‰;
- în 2017 - 187 de paciente sau 10,1‰;
- în 2018 – 208 paciente sau 11,3‰;
- în 2019- 160 paciente sau 8,6‰.

În anul 2019 din totalul de 160 paciente cu cancer ovarian:

- stadiul I a fost diagnosticat la 23 de paciente (14,4%);
- stadiul II- 6 paciente (3,7%);
- stadiul III- 86 paciente (53,7%);
- stadiul IV- 35 paciente (21,8%);
- fără stadiu- 10 paciente (6,2%).

Prevalența cancerului ovarian în Republica Moldova se află sub supraveghere- 1124 paciente (inclusiv 5 minore).

Mortalitatea înaltă în rândul pacientelor diagnosticate cu cancer ovarian este condiționată de **agresivitatea procesului neoplazic** și a diagnosticului tardiv. Astfel, pe parcursul anului 2015 au decedat 111 paciente cu diagnoza de cancer ovarian, iar în 2016 numărul acestora s-a mărit până la 127 ; în 2017 – 108 femei și-au pierdut viața prin cancer de ovar.

A.2. Codul bolii (CIM-O-3): C56, C57, C48.1, C48.2, C48.8

C 56 - Neoplasm malign al ovarelor

C 57.0 - Neoplasm malign al trompei uterine

C48.1 - Părți specificate ale peritoneului (exclusiv la femei)

C48.2 – Peritoneu (exclusiv la femei)

C48.8 – Tumori suprapuse ale retroperitoneului și peritoneului (exclusiv la femei)

A.3. Utilizatorii:

- prestatorii serviciilor de asistență medicală primară (medici de familie, asistentele medicale de familie).
- prestatorii serviciilor de asistență specializată de ambulator (medici ginecologi, oncologi raionali);
- secțiile de ginecologie ale spitalelor raionale, regionale și republicane (medici ginecologi);
- secțiile de ginecologie ale spitalelor regionale, republicane și Institutul Oncologic (medici ginecologi, oncologi, radiologi, chimioterapeuți).

A.4. Obiectivele protocolului:

1. Îmbunătățirea calității examinării clinice și paraclinice a pacienților cu cancer ovarian;
2. Implementarea obligatorie a screening-ului cancerului ovarian;
3. Sporirea ratei depistării la timp a precancerului și cancerului ovarian;
4. Reducerea deceselor prin cancer ovarian.

A.5. Data elaborării protocolului: 2011, data ultimei actualizări: 2020

A.6. Data revizuirii următoare: 2025

A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor ce au participat la elaborarea protocolului:

Numele	Funcția
Gudima Alexandru	d.h.ș.m., Șef secție Ginecologie II, IMSP Institutul Oncologic
Sofroni Dumitru	d.h.ș.m., profesor universitar, Șef Catedra de oncologie USMF „Nicolae Testemițanu”
Bulat Iurie	d.h.ș.m., Șef secție Oncologie Medicală II, IMSP Institutul Oncologic
Ciobanu Veronica	d.ș.m., conferențiar cercetător, Vicedirector Asistență Consultativă a IMSP Institutul Oncologic
Rotaru Tudor	d.ș.m., conferențiar universitar USMF „Nicolae Testemițanu”
Stratulat Angela	medic, secția Ginecologie II al IMSP Institutul Oncologic
Lilian Guțu	d.ș.m., cercetător științific, Laboratorul Tumorile organelor reproductive la femei
Bucinschi Vladimir	Cercetător științific stagiar, laboratorul Tumorile organelor reproductive la femei
Virlan Mariana	asistent universitar Catedra de oncologie USMF „Nicolae Testemițanu”
Cucieru Cristina	asistent universitar Catedra de oncologie USMF „Nicolae Testemițanu”

Protocolul a fost discutat, aprobat și contrasemnat:

Denumirea/instituția	Numele si semnătura
Seminarul științifico-metodic de profil la specialitatea 321.20-Oncologie și radioterapie, 321.10-Hematologie și hemotransfuzie	Vasile Jovmir, d.h.ș.m., profesor cercetător, președinte
Laboratorul științific Tumorile organelor reproductive	Larisa Sofroni, d.h.ș.m., profesor universitar, șef laborator
Catedra de medicină de laborator USMF „Nicolae Testemițanu”	Valentin Gudumac, d.h.ș.m., profesor universitar
Catedra de farmacologie și farmacologie clinică USMF „Nicolae Testemițanu”	Nicolae Bacinschi, d.h.ș.m., profesor universitar, șef catedră
Catedra de medicină de familie USMF „Nicolae Testemițanu”	Ghenadie Curocichin, d.h.ș.m., profesor universitar, șef catedră
Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	Silvia Cibotari, director general
Compania Națională de Asigurări în Medicină	Valentina Buliga, director general
Consiliul de experți al Ministerului Sănătății	Aurel Grosu, d.h.ș.m., profesor universitar, președinte

A.8. Definițiile folosite în document

Cancerul ovarian - este o tumoră malignă care se dezvoltă din țesutul ovarului, în 90% din celulele care alcătuiesc epiteliul învelișului ovarian. În stadiile incipiente, poate fi vindecat în 90-95%. Se depistează, de obicei, în stadii avansate, când este răspândit în țesuturile adiacente.

Chimioterapie- cuprinde o varietate largă a tratamentului medicamentos în oncologie. Termenii ca „adjuvant”, „neoadjuvant”, „de consolidare” și „paliativ” deseori fac confuzii în tratarea termenului ”chimioterapie” dacă nu sunt bine definiți și explicați.

Chimioterapie adjuvantă– chimioterapia administrată cu scop de a distruge celulele atipice potențial rămase în organism, după ce a fost identificată forma histologică a tumorii, înlăturate în timpul intervenției chirurgicale. Chimioterapia adjuvantă este administrată cu scopul de a preveni o posibilă recurență (recidivă).

Chimioterapie neoadjuvantă– chimioterapia administrată înaintea intervenției chirurgicale. Chimioterapia neoadjuvantă poate fi administrată cu scop de a micșora tumoarea canceroasă,

astfel, intervenția chirurgicală, ar putea fi de un volum mai mic.

Chimioterapia de inducție—chimioterapia administrată pentru a induce remisia, administrată frecvent în tratamentul leucemiei acute.

Chimioterapia de linia întâi—chimioterapia care a arătat prin intermediul studiilor științifice și cercetărilor clinice de a avea cea mai bună probabilitate de a trata cancerul. Aceasta, poate fi numită ca tratament standard.

Chimioterapia de linia a doua— chimioterapia ce se administrează în caz dacă maladia nu a răspuns sau, a reapărut după chimioterapia de linia întâi. Chimioterapia de linia a doua a arătat prin intermediul studiilor științifice și cercetărilor clinice de a fi eficientă în tratarea cancerului, care nu s-a supus sau a reapărut după chimioterapia standard. În unele cazuri, acesta poate fi considerat ca tratament de salvare.

Chimioterapia paliativă – este chimioterapia care se administrează specific pentru managementul simptomelor, în cazul în care nu ne putem aștepta la o reducere semnificativă a cancerului.

A.9. Etiopatogenia cancerului ovarian

Numeroși factori au fost implicați în patogeneza cancerului ovarian: factorii de creștere a celulelor epiteliale ovariene, factorii hormonal, oncogenele, antioncogenele și anomaliile cromozomiale.

1. Factorii de creștere a celulelor epiteliale ovariene

Mai multe studii au arătat că frecvența ovulației este asociată cu creșterea riscului pentru dezvoltare a cancerului ovarian. Ovulația este însoțită de lezarea suprafeței epiteliului ovarian, acest epiteliu trebuie să prolifereze pentru a vindeca leziunea asociată ovulației și, prin urmare, ovulația este însoțită de producerea unor factori de creștere (TGF- α - factor de creștere transformant și IL-6 - interleukina 6) care intensifică creșterea și/sau diferențierea celulelor epiteliale ovariene. Când celulele epiteliului de suprafață se divid, ele se comportă ca și celulele „stem”, mai degrabă generative, decât regenerative.

Se consideră că proliferarea repetitivă a celulelor epiteliului ovarian, asociată cu ovulația, contribuie la dezvoltarea cancerului ovarian prin creșterea riscului unui accident genetic (eroare în replicarea ADN) care ar putea contribui la activarea unei oncogene sau la inactivarea unei gene supresor. Diviziunea celulară crește probabilitatea mutațiilor (în cazul în care se divide o celulă, cele 2 celule fiice au potențial egal de creștere ulterioară; dacă în celula „sursă” intervine o mutație, celulele fiice vor purta această mutație, ca atare vor apărea un număr sporit de celule cu această modificare). Pe de altă parte într-una din celulele fiice, care poartă o mutație, la un moment dat poate să mai apară o altă modificare (mutație) și, prin urmare, probabilitatea de mutații adiționale într-o celulă conținând deja o mutație, va fi crescută. Asemenea mutații vor activa protooncogene sau inactiva genele supresor tumorale.

Ca argumente în favoarea acestei ipoteze ar fi că 90% din cancerule ovariene apar ca rezultat al transformării maligne a celulelor din care este alcătuit epitelul de suprafață al ovarului, și că întreruperea ovulației prin sarcină sau contraceptive orale se asociază cu scăderea riscului de cancer ovarian.

Factorii de creștere implicați în etiologia cancerului ovarian ar fi: factorul de creștere β -transformant (TGF- β); factorul de creștere epidermal (EGF); factorul de necroză tumorală- α (TNF- α); interleukina-1 (IL-1); factorul de stimulare a coloniilor de macrofage/monocite (M-CSF); interleukina-6 (IL-6); factorul de creștere fibroblastică (FGF); substanța inhibitorie mulleriană (MIS). Unii dintre acești factori de creștere au rol stimulator asupra celulelor epiteliale ovariene normale (EGF, FGF, citokinele-IL-1, IL-6), alții au rol inhibitiv asupra creșterii celulelor epiteliale ovariene (TGF- α , TGF- β) - rol ce este anulat sau depășit, alții sunt produși chiar de celulele neoplazice apărute, având rol în intensificarea creșterii celulelor tumorale (M-CSF, GM-CSF, IL-1, TNF- α , IL-6). Transducția semnalului la nivel celular pentru factorii de creștere este realizată prin tirozinproteinkinaze și serin/treoninproteinkinaze.

2. Factori hormonal

Ținând cont de faptul că cancerul ovarian este o boală mai frecvent întâlnită în perioada premenopauzală și este des asociată cu nuliparitatea, a și dus la formularea ipotezei implicării hormonale în etiologia bolii. Hormonii steroizi, hormonii peptidici și factorii de creștere peptidici au potențialul de a influența creșterea normală, ducând la malignizarea celulelor epitelului de pe suprafața ovarelor.

a. Hormonii steroizi.

Există cinci clase majore de hormoni steroizi: androgeni, estrogeni, progesteron, glucocorticoizi, mineralocorticoizi. Acești hormoni acționează prin legarea lor de receptorul intracelular de înaltă afinitate și specificitate pentru ei, de la nivelul celulelor epitelului de suprafață al ovarului normal, dar și de celulele maligne ovariene.

Argumentul important al rolului hormonilor steroizi în apariția cancerului ovarian este legat de faptul că tumorile ovariene prezintă trăsături histologice similare cu ale epitelului trompei uterine (tumorile seroase), cu ale endometrului (tumorile endometrioide) și ale endocervixului (tumorile mucinoase). Deoarece aceste țesuturi răspund în mod normal la estrogeni, a fost studiat mai mult rolul acestora în cancerul ovarian.

Prezența receptorilor estrogenici în epitelul de suprafață ovarian a arătat că estrogenul este mitogen pentru celulele acestui epitel, în timp ce antiestrogenii sunt inhibitori ai creșterii. Mai multe studii au demonstrat prezența receptorilor estrogenici într-un procent ridicat în tumorile ovariene (estrogenul stimulând creșterea celulelor neoplazice ovariene).

Progesteronul, pentru care există receptorii la nivelul celulelor epitelului ovarian, ar avea efect terapeutic benefic asupra cancerului ovarian.

Androgenii au rol în etiologia și/sau progresia cancerului ovarian (există receptori pentru androgeni în celulele neoplazice ovariene).

b. Hormonii peptidici.

Acești hormoni sunt reprezentați de hormonii pituitari, hormonul luteinizant (LH), hormonul foliculo-stimulant (FSH), hormonul gonadotrofinic corionic (HCG), nivelul cărora crește câțiva ani după instalarea menopauzei. Celulele epitelului ovarian de suprafață normal sunt stimulate în ceea ce privește creșterea în vitro de LH, FSH, HCG. Dacă aceste molecule sunt mitogene pentru epitelul de suprafață ovarian transformat neoplazic, ele pot avea impact indirect în inițierea sau progresia cancerului ovarian.

3. Oncogenele

În cancerul ovarian a fost descrisă exprimarea aberantă a unor oncogene: HER-2/neu, ras, myc, fms, jun, myb. Acestea sunt situate diferit în celula ovariană și au rol biologic diferit. Astfel HER-2/neu și fms codifică moleculele receptorului trans-membranar implicate în legarea ligantului, ras sunt proteine la nivelul membranei interne implicate în transducția semnalului, iar myc, myb și jun sunt proteine reglatoare ale transcripției nucleare.

Prin urmare, oncogenele sunt proteine celulare diverse, cu roluri fiziologice diferite în procesele de creștere și diferențiere celulară. Aceste activități sunt perturbate prin mutație sau supraexpresie, rezultând fenotipuri transformate. Gena HER-2/neu a suscitat mai multă atenție. Epiteliul ovarian normal prezintă o exprimare scăzută sau moderată de HER-2/neu, ea este supraexprimată în cancerul mamar (30%), supraexpresia fiind corelată cu un prognostic sever. Aceeași oncogenă poate fi utilizată ca marker în cancerul ovarian. Supraexpresia ei poate fi avantajoasă pentru celulele tumorale prin creșterea rezistenței acestora la citotoxicitate (la acțiunea TNF sau a celulelor LAK-celule killer activate de linfochine).

Altă oncogenă supraexprimată în cancerul ovarian este c-fms care codifică un receptor pentru factorul de creștere (receptor pentru M-CSF).

4. Antioncogenele

O altă leziune genetic, implicată în geneza și dezvoltarea cancerului ovarian este pierderea funcției normale a genei p53. Această genă, de pe cromozomul 17p, este o genă supresor tumorală. Produsul genei p53 este o fosfoproteină nucleară care se exprimă în celulele

normale jucând rol în reglarea creșterii și diviziunii celulare. Mutația, supraexprimarea sau deleția acesteia, este adesea asociată cu fenotip malign (mutația genei este echivalată cu inhibarea activității ei, ceea ce determină activitatea proliferativă anormală).

Un alt supresor genic tumoral este locusul retinoblastomului (RB-locus), poate juca rol în dezvoltarea cancerului ovarian, constatându-se o frecvență semnificativ crescută a deleției RB în cazul cancerului ovarian.

De asemenea, supraexpresia genei BRCA-1 de pe cromozomul 17q este implicată în sinteza unor receptori specifici pentru anumiți factori de creștere celulară. Determinarea ei constituie un marker pentru evoluția tumorală și este prezentă în peste 80% din cazurile de cancer de sân și ovar.

5. Anomaliile cromozomiale

În cancerul de ovar cei mai afectați cromozomi au fost 1 și 11 ce explică o deosebită agresivitate biologic, după care urmează cromozomii 3 și 7.

Potrivit acestor teorii factorii de risc pentru cancerul ovarian sunt:

- Înbătrânirea- modificările ADN-ului din țesuturile ovariene se pot acumula, ulterior ducând la apariția acestuia, de regulă afectează femeile de 60ani.
- Istoricul familial de cancer ovarian sau de sân-10% din femeile cu cancer moștenesc o mutație genetică BRCA 1 și BRCA2 care ar putea cauza boală. O femei care are o rudă de gradul I cu cancer de ovare, rescul acesteia de a dezvolta cancer este de 3 ori mai mare.
- Femeile evreice de origine Ashkenazi care sunt purtătoare de mutația BRCA1 și BRCA2 în 40%.
- Antecedente de cancer la sân, cancer colon sau endometrial.
- Femeile care nu au născut niciodată au risc de două ori mai mare de a face cancer ovarian. Fiecare sarcină scade riscul de a face cancer ovarian, dar nu și după 5 sarcini.
- Rasa. Femeile de rasă caucaziană au risc de 30-40% de a face cancer ovarian , față de cele hispanice sau de rasă neagră.

Factorii care reduc riscul de a face cancer ovarian:

- Alaptatul. Acesta are efect protector suprimând ovulația, reducând numărul de cicluri menstruale.
- Contraceptivele orale combinate, suprimând ovulația au efect protector.Utilizarea pe termen lung a acestora reduce riscul de apariție a cancerului de ovar la 50%.
- Numărul de sarcini până la 5 scade riscul de apariție a cancerului ovarian.

Recomandări pentru efectuarea testelor genetice mutația BRCA1 și BRCA2:

- 2 rude de gradul I cu cancer de sân apărut (cel puțin la una dintre ele) înainte vârstei de 50 ani;
- 3 sau mai multe rude de gradul I sau II cu cancer de sân apărut la orice vârstă;
- cancer de sân și cancer de ovar în familie;
- o rudă de gradul I cu cancer la ambii sâni;
- 2 sau mai multe rude cu cancer de ovar;
- o rudă cu cancer de sân și cancer de ovar;
- o rudă bărbat cu cancer de sân.

NB: Testarea genetică reprezintă o decizie personală;

- pacienta ar trebui să primească consiliere înainte și după testare.
- presupune analizarea genelor, cromozomilor și a proteinelor.
- estimează riscul bolii, pentru a identifica purtătorii bolii
- diagnosticarea bolii sau pentru a determina cursul probabil al bolii.

Examenul BRCA1 și BRCA2 propriu-zis constă într-o procedură simplă de recoltare a 10 ml de sânge pentru analiza ADN-ului. Scopul este de a identifica eventuale polimorfisme sau mutații în genele susceptibile.

Ce semnifică rezultatele testelor genetice BRCA1 sau BRCA2?

- **Test pozitiv:** semnifică prezența unei mutații la nivelul genei BRCA1 sau BRCA2.

Aceasta indică un risc crescut pentru cancer de sân, cancer de ovar sau alte cancere (pancreas, colon, prostată). Dacă există deja un cancer diagnosticat, rezultatul pozitiv al testului BRCA reprezintă un risc crescut pentru dezvoltarea unui al doilea cancer.

- **Test negativ la pacienți cu cancer, dar fără mutații genetice în familie:**

a. cancerul se datorează unor factori combinați: factori de mediu, stil de viață; b. cancerul se datorează altor mutații genetice.

- **Test negativ la pacienți cu mutații genetice în familie:**

Testul BRCA negativ asociat cu prezența la membrii familiei a unor mutații la nivelul genelor BRCA1 sau BRCA2, semnifică faptul că riscul de dezvoltare al unui cancer de sân sau de ovar, este similar cu riscul populației generale, cu condiția să nu existe factori de risc suplimentari (alte cancere în familie, prezența de atipii celulare).

Screening-ul Cancerului mamar și ovarian la pacientele cu mutații BRCA1 sau BRCA2

Alte recomandări includ o supraveghere sporită:

- **Cancerul mamar**

- Conștientizarea cancerului mamar începând cu vârsta de 18 ani;
- Examenul clinic al sânilor de 2 ori pe an începând cu vârsta de 25 ani;
- RMN anual sau mamografia (vârsta 25-29 ani);
- RMN anual sau mamografia (vârsta 30-75 ani);

- **Cancerul ovarian**

- ***Datele nu susțin screeningul ovarian de rutină;***
- Nu s-a demonstrat că este suficient de sensibil sau specific, dar poate fi considerat:
 - Ecografia transvaginală începând cu vârsta de 30-35ani
 - CA-125 seric anual

B.PARTEA GENERALĂ

Descriere	Motive	Pași
B.1. Nivelul instituțiilor de asistență medicală primară		
1.Profilaxia primară C.2.3	Datele nu susțin screeningul ovarian de rutină Nu s-a demonstrat că este suficient de sensibil sau specific, dar poate fi considerat: – Ecografia transvaginală începând cu vârsta de 30-35ani; – CA-125 seric anual.	Recomandabil: Examinări profilactice sistematice la ginecolog completate de examen USG (casetele 6,7,8)
2.Diagnostic		
2.1.Confirmarea de diagnosticului de cancer ovarian C.2.7.1	Stabilirea prezenței sau absenței cancerului ovarian	Obligatoriu: • Anamneza (casetă 10) • Examenul fizic (casetă 11, 12) • Investigații clinice și de laborator (casetă 13) • Diagnosticul diferențiat (casetă 14)
2.2. Decizia consultului specialistului și/sau a spitalizării		• În caz de suspecție sau confirmare morfologică (citologică, histopatologică), pacienta este îndreptată la CCD Institutului Oncologic;
3.Tratamentul la domiciliu în cazul patologiei avansate (paliativ-simptomatic)		
3.1.Tratament nemedicamentos	Ameliorarea stării generale a pacientei.	Obligatoriu: • Regim liber; • Consumarea lichidelor pentru corecția deshidratării și menținerea unui debit urinar adecvat; • Regim alimentar echilibrat cu alimente bogate în vitamine, ușor asimilabile și cu potențial alergizant redus;
3.2.Tratamentul medicamentos		
Tratamentul medicamentos simptomatic C.2.7.7.3 - C.2.7.7.5	Ameliorarea stării generale a pacientei	Obligatoriu: • Tratamentul patologieilor concomitente procesului canceros și reacțiilor adverse (casetele 30 - 40) • Tratamentul sindromului algic, inclusiv administrarea preparatelor stupefiante;

4. Supravegherea și dispensarizarea C.2.7.8 - C.2.7.10	Depistarea precoce a apariției progresărilor și recidivelor maladiei	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Evidență în comun a medicului de familie și oncologului; • Determinarea precoce a recurențelor (casetă 41); • Supravegherea în dinamică a pacientei (casetă 42); • Aprecierea prognosticului (casetă 43).
5.Fizioterapie, recuperare medicală		Nu se recomandă!
B.2. Nivelul consultativ specializat (Oncoginecolog la CCD Institutului Oncologic)		
Descriere	Motive	Pași
1.Diagnostic		
1.1. Confirmarea diagnosticului de cancer ovarian 1.2. Aprecierea răspândirii procesului tumoral 1.3. Consiliu multidisciplinar: oncoginecolog, oncolog medical, etc. C.2.7.1 - C.2.7.5	- Stabilirea prezenței sau suspjecției de cancer ovarian; - Determinarea tacticii de tratament de către consiliul multidisciplinar din 2 sau mai mulți specialiști. -A doua comisie multidisciplinară se intrunește la necesitate.	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza (casetă 10) • Examenul fizic (casetele 11,12) • Investigații clinice și de laborator (casetă 13) • Diagnosticul diferențiat (casetă 14) Recomandabil (la necesitate): <ul style="list-style-type: none"> • Cistoscopie; • Rectoromanoscopie; • Fibrogastroduodenoscopie; • CT abdomen și bazinul mic; • RMN abdomen și bazinul mic.
3. Dispensarizarea C.2.7.8- C.2.7.10	Monitorizarea eficacității tratamentului administrat, monitorizarea stării locale și generale pentru determinarea necesității tratamentului de recuperare.	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Determinarea precoce a recurențelor (casetă 41) • Supravegherea în dinamică a pacientei (casetă 42) • Aprecierea prognosticului (casetă 43)
		Investigații recomandabile (la necesitate): <ul style="list-style-type: none"> • Cistoscopie; • Rectoromanoscopie; • Fibrogastroduodenoscopie; • CT abdomen și bazinul mic; • RMN abdomen și bazinul mic.

B.3.Nivelul de staționar		
Descriere	Motive	Pași
1.Spitalizare C.2.7.6	Tratament conform stadiilor de răspândire a procesului tumoral	Conform criteriilor de spitalizare (caseta 15)
2.Diagnostic		
2.1 Confirmarea diagnosticului de cancer ovarian 2.2 Diagnosticul diferențial C.2.7.1 - C.2.7.5	Tactica de conduită a pacientei cu cancer ovarian și selectarea tratamentului sunt în dependență de stadiul bolii, starea generală a pacientei (vârsta și comorbiditățile), doleanțele pacientei, aprecierea căroră, în unele cazuri, este posibilă ambulator dar și în condiții de staționar.	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza (caseta 10) • Examenul fizic (casetele 11,12) • Investigații clinice și de laborator (caseta 13) • Diagnosticul diferențiat (caseta 14) Investigații recomandabile (la necesitate): <ul style="list-style-type: none"> • Cistoscopie; • Rectoromanoscopie; • Fibrogastroduodenoscopie; • CT abdomen și bazinul mic; • RMN abdomen și bazinul mic.
3.Tratamentul Cancerului Ovarian		
3.1. Tratamentul chirurgical, Combinat C.2.7.7.1 - C.2.7.7.2	Vindecarea pacientei	Tratament conform stadiilor de răspândire a procesului tumoral (casetele 16-29)
3.2. Tratamentul simptomatic C.2.7.7.3 - C.2.7.7.5	Ameliorarea stării generale a pacientei	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Tratamentul patologiilor concomitente procesului canceros și reacțiilor adverse (casetele 30- 40) • Tratamentul sindromului algic, inclusiv preparatele stupefiante.
4.Externarea		Finisarea tratamentului conform protocolului.
5. Externarea cu referire la nivelul primar pentru tratament și supraveghere C.2.7.8 - C.2.7.10	Monitorizarea în dinamică a pacientei	Obligatoriu: Extrasul va conține: <ul style="list-style-type: none"> • Diagnosticul clinic definitiv, după stadiu și TNM; Rezultatul histopatologic. <ul style="list-style-type: none"> • Rezultatele investigațiilor efectuate; • Recomandările explicite pentru pacient; • Recomandările pentru medicul de familie, oncolog.

C. 1. ALGORITMUL GENERAL DE CONDUIȚĂ

C.1.1. PREZENTAREA CAZULUI

Formațiuni pelvine suspecte sau palpabile depistate la examenul

abdominal și pelvin sau/și ascită, distensie abdominală sau/și simptome ca: balonare, dureri pelvine sau abdominale, dificultăți în procesul de alimentare sau senzația de plenitudine, sau simptome urinare (urgente

sau frecvente) fără altă sursă de malignitate.



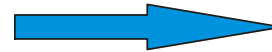
Diagnostic stabilit la intervenția chirurgicală anterioară sau la biopsia țesutului.

INVESTIGAȚII

Evaluati anamneza familială
Examenul abdominal / pelvin

Examinarea tractului GI dacă sunt indicații clinice
USG pelvină / abdominală și/sau TC abdominală și a bazinului mic
Radiografia cutiei toracice
CA125 sau alți markeri tumorali după indicațiile clinice
Analiza generală a

sângelui
Analiza biochimică a sângelui ce conține testele hepatice



Evaluati anamneza familială
USG pelvină / abdominală și/sau TC
Radiografia cutiei toracice
CA125 sau alți markeri tumorali după indicații clinice
Analiza generală completă a sângelui
Analiza biochimică a sângelui ce conține testele hepatice
Reevaluarea patologiei date în instituția specializată

TRATAMENTUL PRIMAR ^{a, b}

Laparatomie / Histerectomie totală abdominală (HTA) / Anexectomie bilaterală cu

stadializare detaliată^c sau anexectomie unilaterală (Stadiul clinic IA sau IC orice grad de diferențiere cu o stadializare detaliată dacă pacienta dorește să păstreze fertilitatea) sau

Operație citoreductivă^c dacă se determină clinic st. II, III sau IV sau

Tratament neoadjuvant chimioterapeutic^d dacă se consideră necesar / preventiv citoreducției la pacienții cu stadiu avansat (III / IV), care nu sunt candidați pentru intervenție chirurgicală (diagnosticul stabilit prin aspirație fină cu seringă, biopsie sau paracenteză).



Vezi stadializarea patologică C.1.3

Vezi datele primite și Tratamentul primar C.1.2

^a Recomandarea standart include evaluarea pacientului de către un ginecolog oncolog. Datele publicate demonstrează că evaluarea primară și intervenția chirurgicală paliativă de către un ginecolog oncolog rezultă în șanse mai bune de supraviețuire.

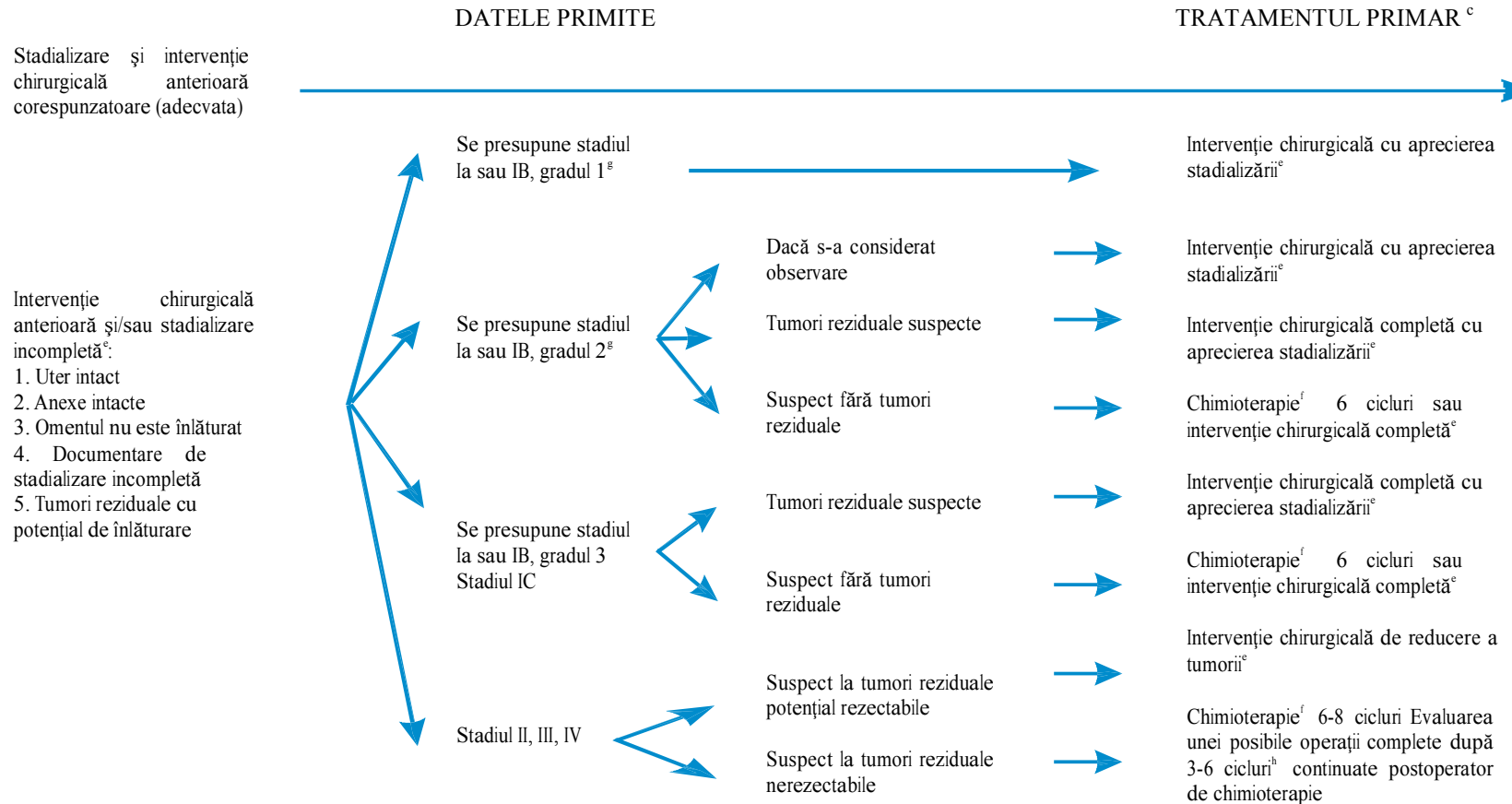
^b Toate femeile ce vor fi supuse operației în cazul cancerului ovarian trebuie consiliate despre beneficiile clinice asociate de administrare a chimioterapiei combinate I/V și I/P (intraperitoneal).

^c Vezi principiile intervenției chirurgicale primare (caseta 17, 18, 19).

^d Vezi principiile Chimioterapiei (caseta 23, 24, 25,) și managementul Reacțiilor Adverse (caseta 31). _

C. 1. ALGORITMUL GENERAL DE CONDUITĂ

C.1.2. DIAGNOSTIC STABILIT LA INTERVENȚIILE CHIRURGICALE ANTERIOARE



^c Recomandarea standart include evaluarea pacientului de către un ginecolog oncolog. Datele publicate demonstrează că evaluarea primară și intervenția chirurgicală paliativă de către un ginecolog oncolog rezultă în șanse mai bune de supraviețuire.

^e Vezi principiile tratamentului chirurgical primar (caseta 17, 18, 19).

^f Vezi principiile chimioterapiei (caseta 23, 24, 25) și Managementul reacțiilor adverse (caseta 31).

^g Celule-clare patologice este gradul 3.

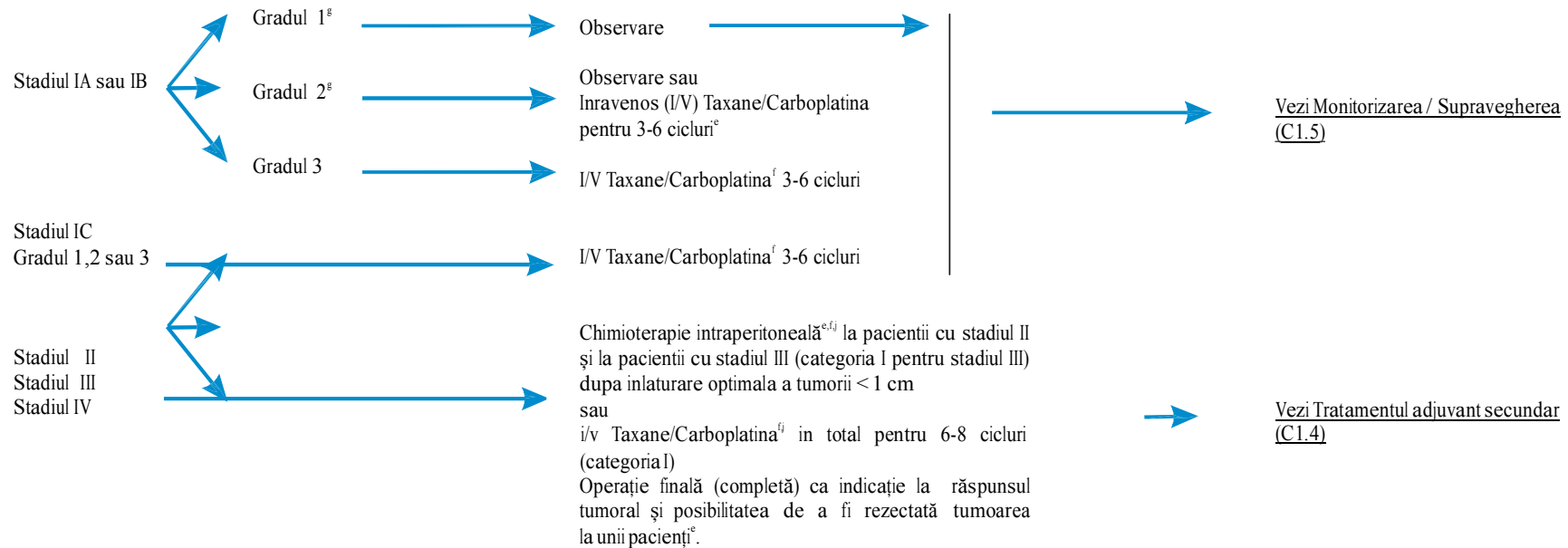
^h Bazându-se pe evaluarea clinică a ginecologului oncolog, operația poate fi efectuată după 6 cicluri de PCT.

Vezi stadializarea patologică (C.1.3).

C. 1. ALGORITMUL GENERAL DE CONDUIȚĂ

C.1.3. STADIALIZAREA PATOLOGICĂ

CHIMIOTERAPIE PRIMARĂ / TRATAMENTUL PRIMARⁱ



^e Vezi principiile tratamentului chirurgical primar (caseta 17, 18, 19).

^f Vezi principiile chimioterapiei (caseta 23-24-25) și Managementul reacțiilor adverse (caseta 31).

^g Celule-clare patologice este gradul 3.

^h Pacienții ce primesc chimioterapie ca tratament primar vor fi monitorizați după cum urmează:

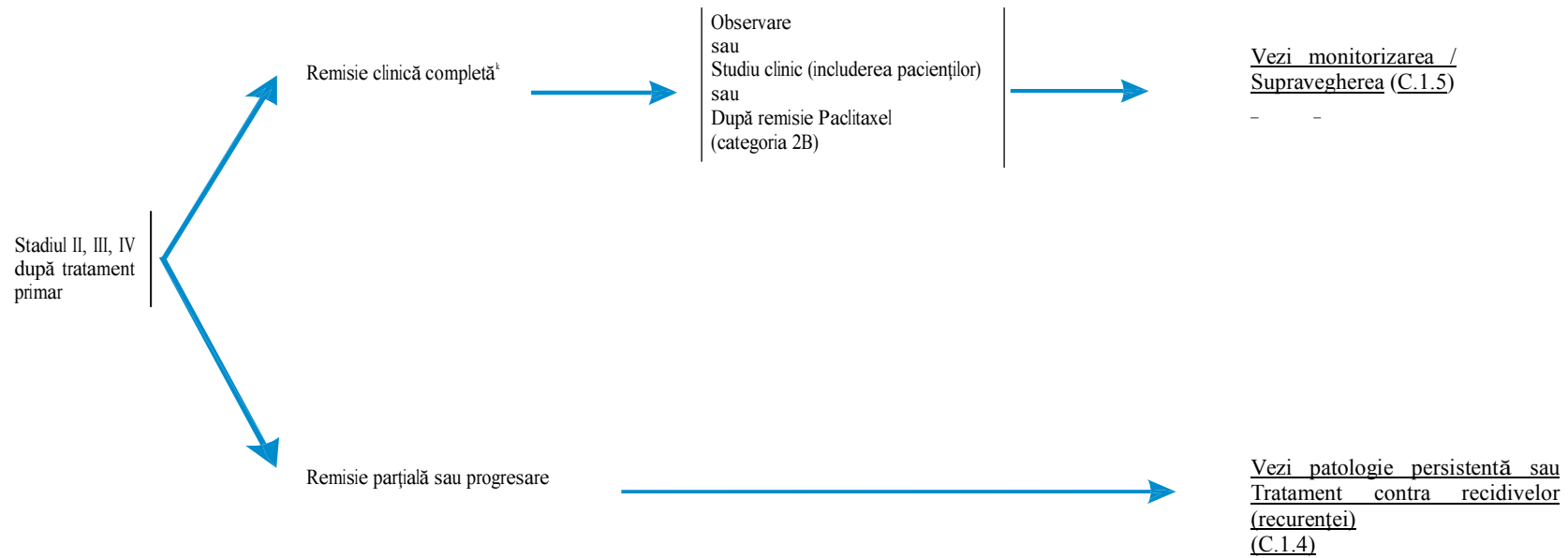
1. Examen pelvin cel puțin fiecare 2 cicluri
2. Anterior chimioterapiei Analiza generală a sângelui
3. Analiza biochimică dacă este indicată
4. CA-125 sau alți markeri tumorali dacă este clinic indicat înainte de fiecare ciclu de chimioterapie

ⁱ Regime de administrare a preparatelor chimioterapice Vezi (C.2.15.2.1).

C. 1. ALGORITMUL GENERAL DE CONDUITĂ

C.1.4. STADIUL II, III, IV DUPĂ TRATAMENT PRIMAR

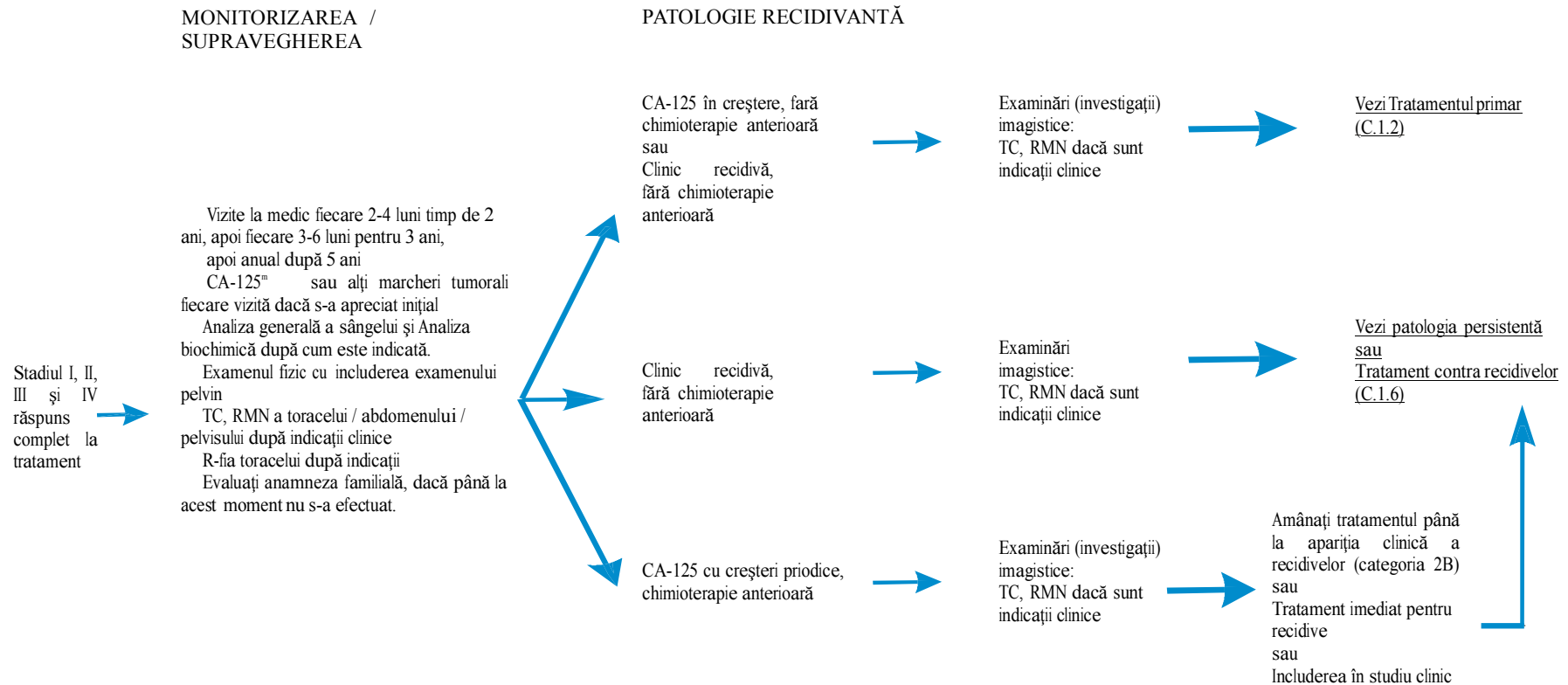
TRATAMENT SECUNDAR ADJUVANT



^k Nu sunt evidențe obiective a patologiei date (ex. examen fizic negativ, CA-125 - negativ, TC - negativă cu noduli limfatici <1 cm).

C. 1. ALGORITMUL GENERAL DE CONDUIȚĂ

C.1.5. STADIUL I - IV RĂSPUNS COMPLET

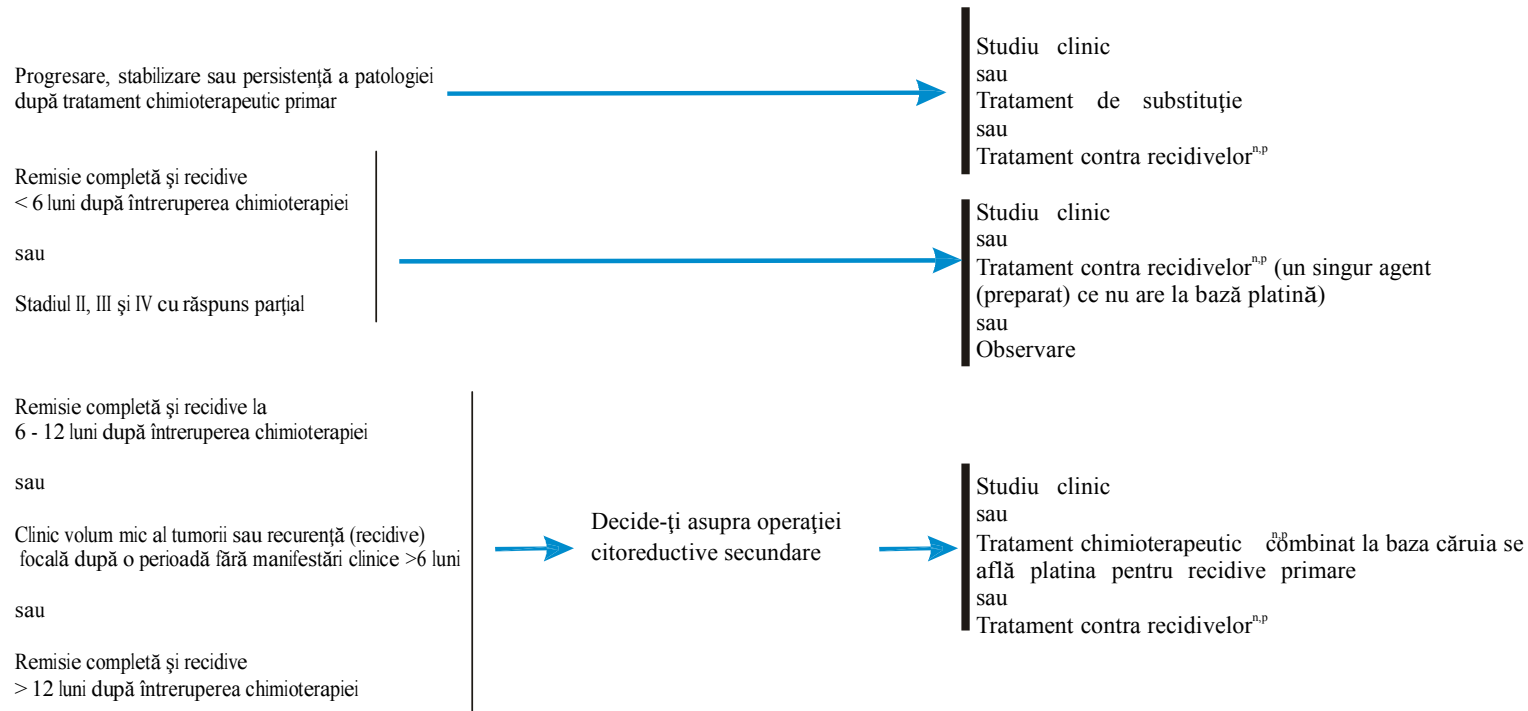


^m Sunt rezultate preliminare ceea ce privește utilizarea CA-125 pentru monitorizarea cancerului ovarian după finisarea tratamentului primar.

C. 1. ALGORITMUL GENERAL DE CONDUITĂ

C.1.6. STATUTUL PATOLOGIEI

PATOLOGIE PERSISTENTĂ SAU TRATAMENT ANTIRECIDIVANT ^{n, o, p}



ⁿ Pacienții ce manifestă progresare de la 2 cicluri consecutive de tratament fără semne clinice benefice, care au o predispunere scăzută de a beneficia un tratament adițional. Decizia de a oferi studii clinice, tratament de substituție, sau alt tratament adițional trebuie bazată pe fiecare caz în parte.

^o Vezi Intervenții chirurgicale paliative ajutoare (caseta 20).

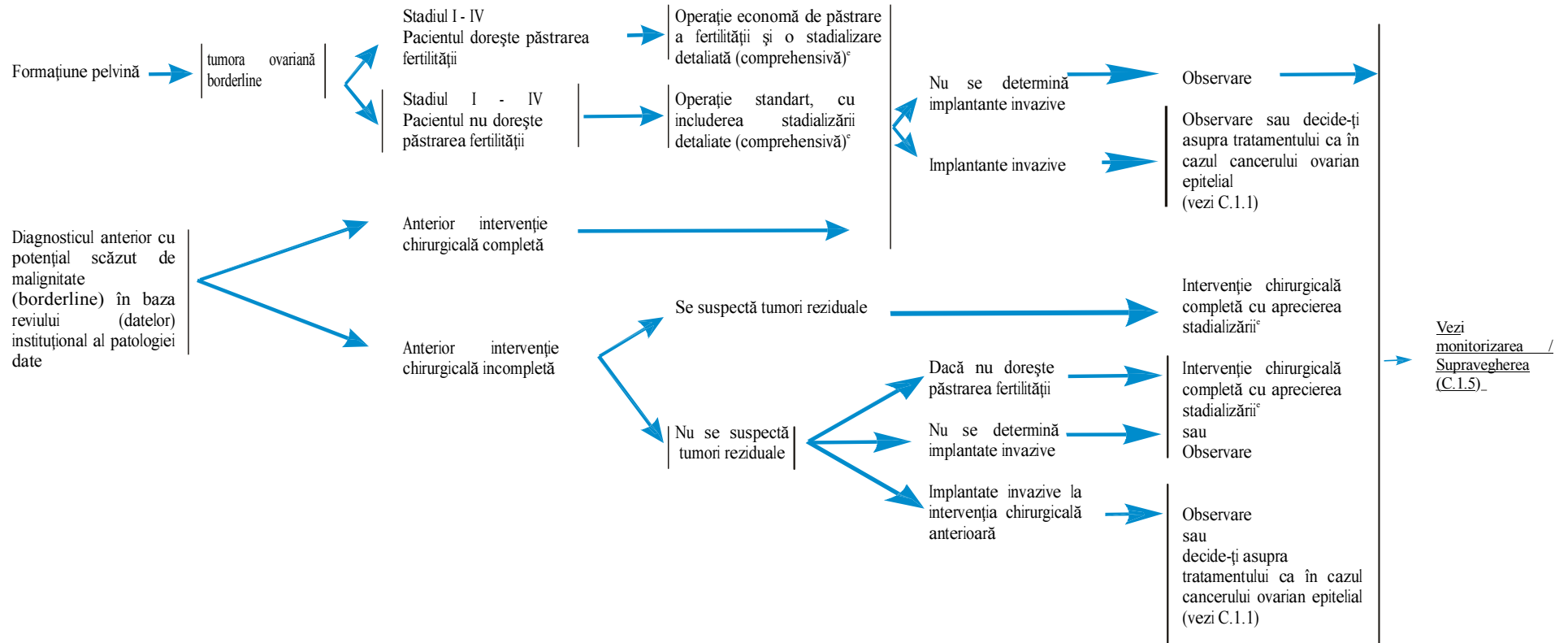
^p Vezi Tratamentul Corespunzător în caz de Recurență (Recidivă) (Caseta 25, 29).

C. 1. ALGORITMUL GENERAL DE CONDUITĂ

CANCERUL OVARIAN - cu potențial malign scăzut Tumori la Limita Malignității (Borderline)

C.1.7. PREZENTARE CLINICĂ

TRATAMENTUL PRIMAR^q



^e Vezi principiile tratamentului chirurgical primar (caseta 17, 18, 19).

^q Recomandarea standart include evaluarea pacientului de către ginecolog oncolog

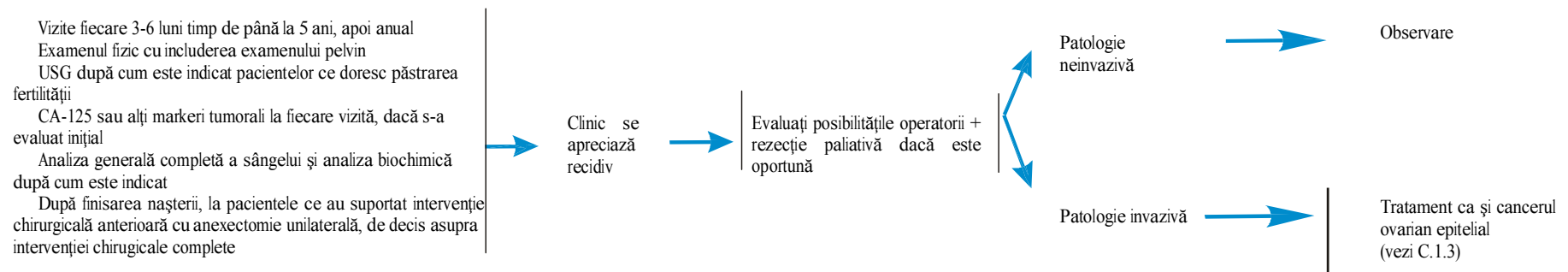
C. 1. ALGORITMUL GENERAL DE CONDUITĂ

CANCERUL OVARIAN - cu potențial malign scăzut Tumori la Limita Malignității (Borderline)

C.1.8. MONITORIZARE / SUPRAVEGHERE

PATOLOGIE RECURENTĂ RECIDIVELOR

TRATAMENTUL

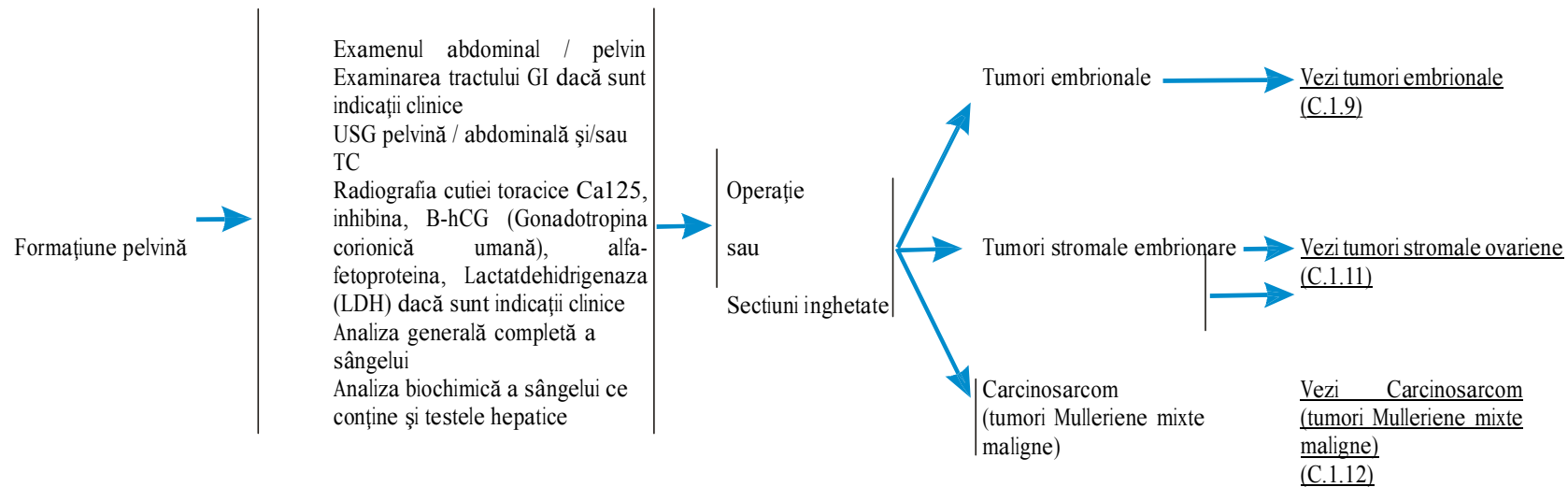


C. 1. ALGORITMUL GENERAL DE CONDUITĂ

FORME HISTOPATOLOGICE OVARIENE RAR ÎNTÂLNITE

C.1.9. PREZENTARE CLINICĂ INVESTIGAȚII

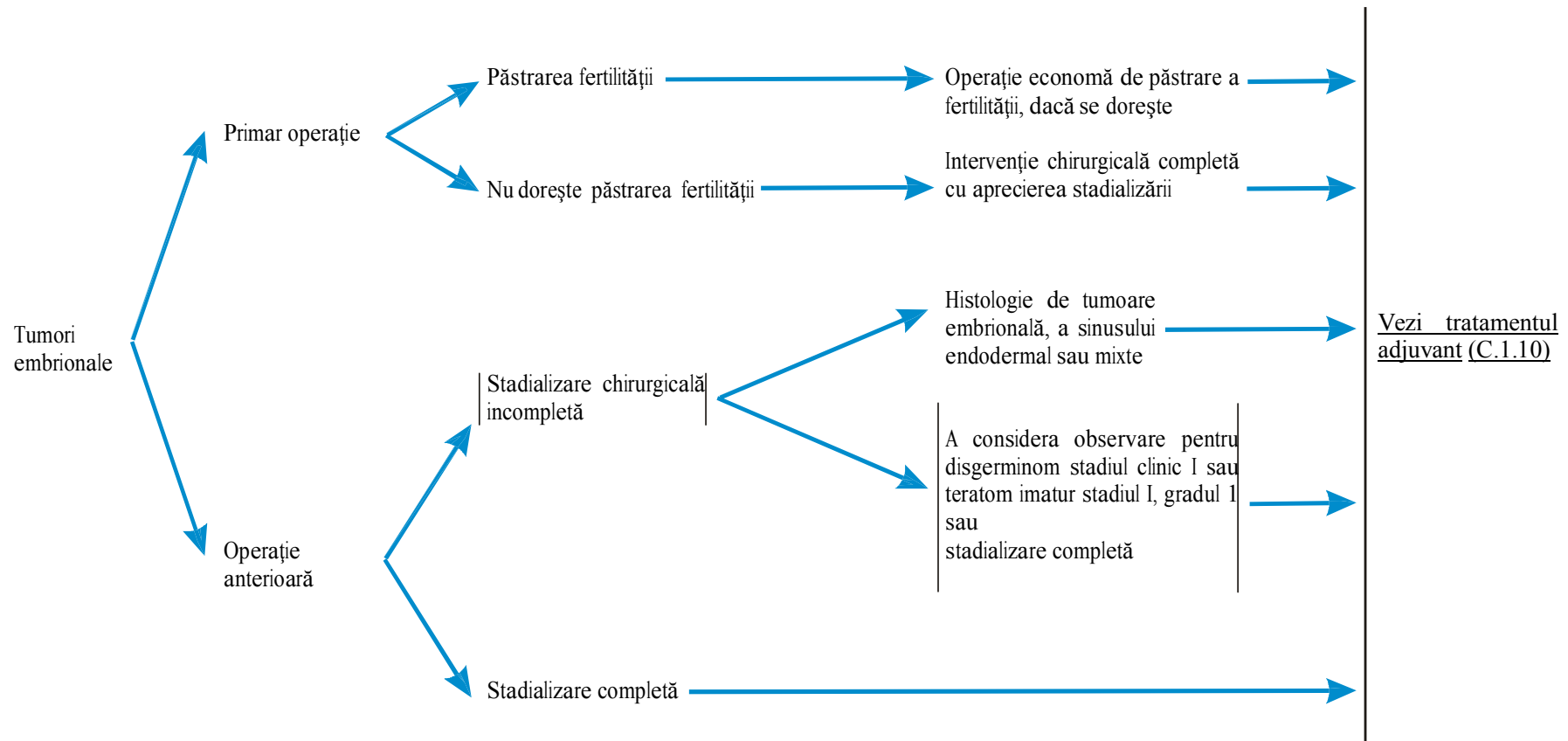
DIAGNOSTICUL



C. 1. ALGORITMUL GENERAL DE CONDUITĂ

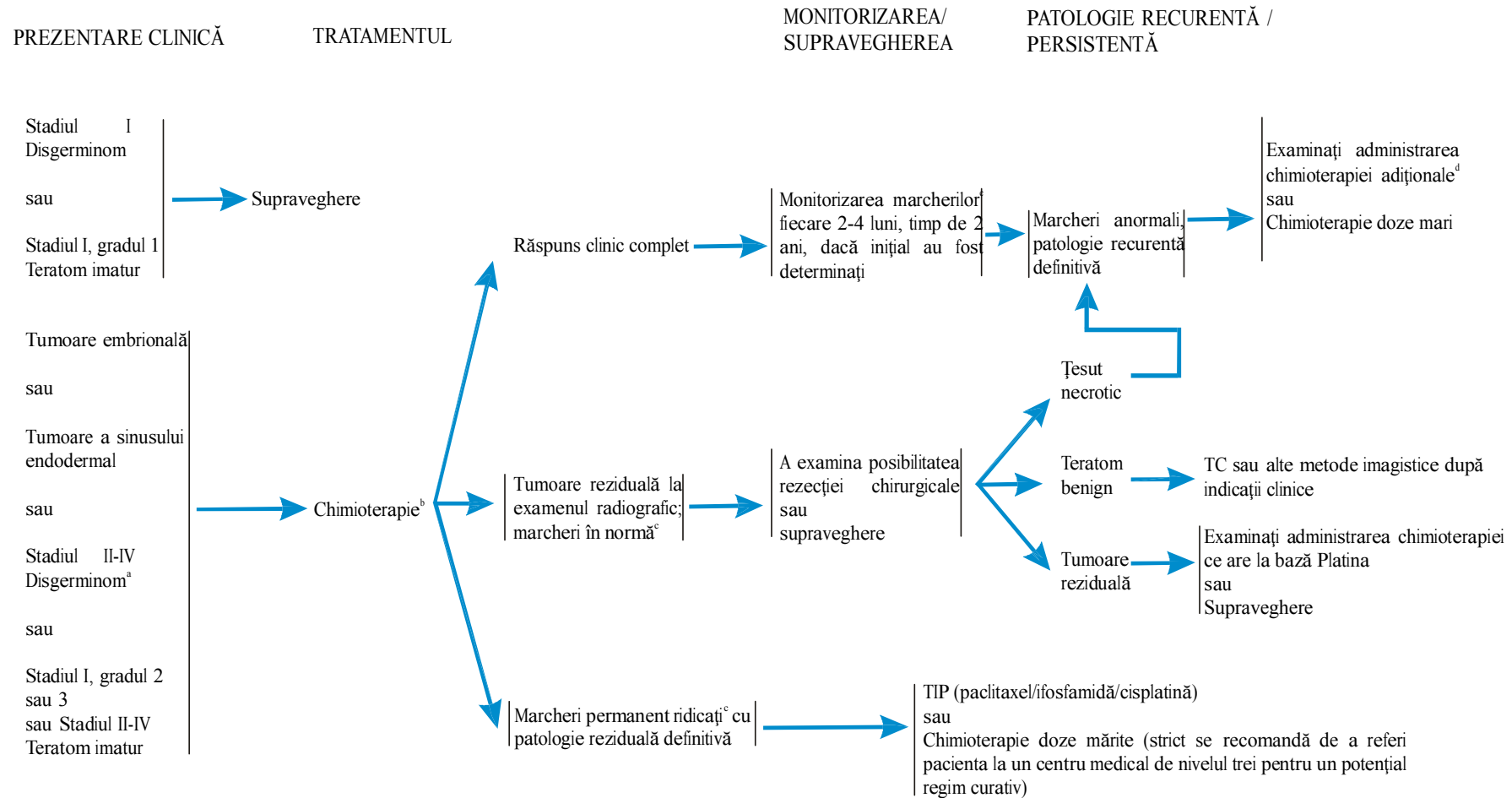
TUMORI EMBRIONALE

C.1.10. TUMORI DIN CELULE EMBRIONALE TRATAMENTUL PRIMAR



C. 1. ALGORITMUL GENERAL DE CONDUITĂ

C.1.10. TUMORI DIN CELULE EMBRIONALE

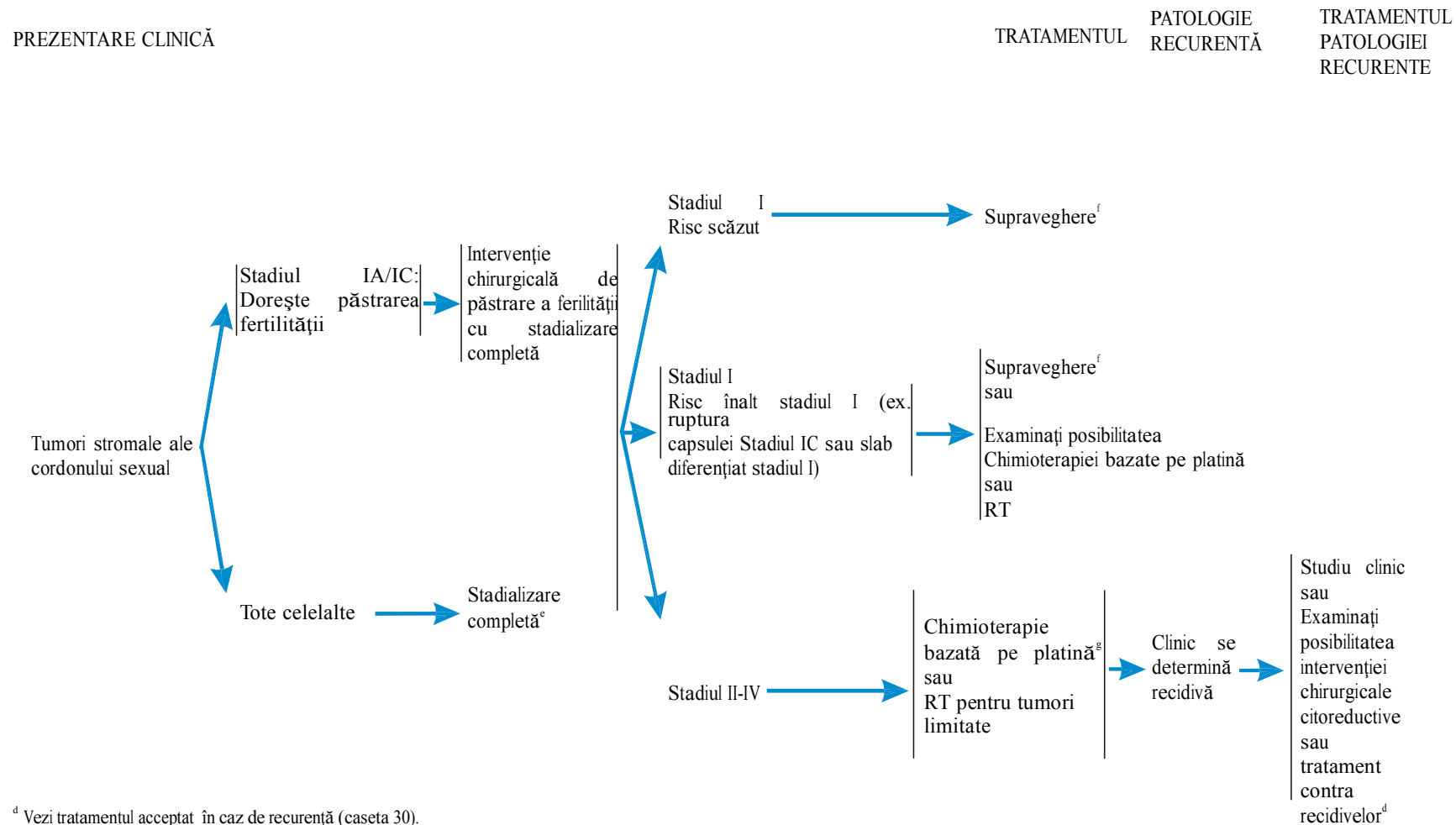


^a Pentru pacienții selectați cu disgerminom stadiul IB-III, tratamentul va fi (caseta 30)
Recomandați testele funcționale pulmonare având în vedere bleomicina.

^c Vezi (caseta 13) pentru markeri.

^d Vezi tratamentul acceptat în caz de recurență (caseta 30).

C.1.11. TUMORI STROMALE ALE CORDONULUI SEXUAL



^d Vezi tratamentul acceptat în caz de recurență (caseta 30).

^c Limfadenectomia poate fi omisă.

^f Nivelul inhibinei poate fi monitorizat, dacă inițial a fost apreciat.

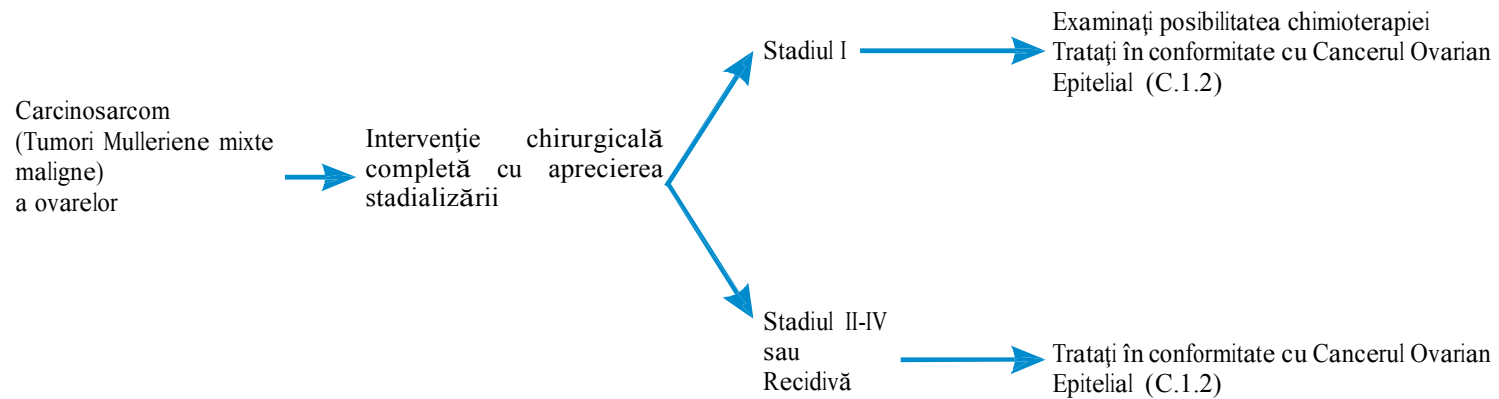
^g De preferință sunt regimurile (schemele) pentru tumorile embrionale sau schemele (caseta 30).

C. 1. ALGORITMUL GENERAL DE CONDUITĂ

C.1.12. CARCINOSARCOM (TUMORI MULLERIENE MIXTE MALIGNE)

PREZENTARE CLINICĂ

TRATAMENTUL



C. 2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR.

2.1 Clasificarea cancerului ovarian, al trompei uterine și primar peritoneal

Caseta 1. Clasificarea TNM și FIGO a Cancerului Ovarian și Primar Peritoneal (ediția a 8-a, 2017). Tumoare primară (T)

TNM FIGO

Tx Tumoarea primară nu a putut fi stabilită

To Nu se evidențiază tumoare primară

T1 I Tumoare limitată la ovare (unul sau ambele) sau a trompei uterine (uni sau bilateral)

T1a IA Tumoare limitată la un ovar (capsula intactă) sau trompă uterină; fără tumoare la suprafața ovarului sau a trompei. Lipsesc celule maligne în ascită sau lavajul peritoneal.

T1b IB Tumoare limitată la ambele ovare (capsula intactă) sau trompe uterine; fără tumoare la suprafața ovarului sau a trompei. Lipsesc celule maligne în ascită sau lavajul peritoneal.

T1c IC Tumoare limitată la unul sau ambele ovare, sau trompe uterine, cu una din următoarele caracteristici:

T1c1 IC1 Revărsat chirurgical

T1c2 IC2 Capsula ruptă anterior operației sau tumoare pe suprafața ovarului sau trompei uterine,

T1c3 IC3 Celule maligne în ascită sau lavajul peritoneal.

T2 II Tumoarea implică unul sau ambele ovare sau trompe uterine, cu extensie pelvină sub hotarul pelvin sau cancer primar peritoneal.

T2a IIA Extensia și/sau implantarea la nivelul uterului și/sau trompei (trompelor) uterine și/sau a ovarului (ovarelor).

T2b IIB Extensia către și/sau implantate în alte țesuturi pelvine.

T3 III Tumoarea implică unul sau ambele ovare sau trompe uterine, sau cancer primar peritoneal, cu metastaze peritoneale în afara pelvisului, confirmate microscopic, și/sau metastaze ale ggl.limfatici retroperitoneali (pelvini și paraaortali)

T3a IIIA2 Metastaze peritoneale microscopice în afara pelvisului (deasupra hotarului pelvin), implicare peritoneala cu/fără ggl. limfatici retroperitoneali pozitivi.

T3b IIIB Metastaze peritoneale macroscopice în afara pelvisului, cu dimensiunea maximă ≤ 2 cm, cu/fără metastaze în ggl.limfatici retroperitoneali.

T3C IIIC Metastaze peritoneale în afara pelvisului cu dimensiune >2 cm și/sau metastaze în ganglionii limfatici regionali (inclusive extensia tumorii la capsula hepatică și splenică, fără implicarea parenchimului oricarui dintre aceste organe)

Ganglionii limfatici regionali (N)

Nx Ganglionii limfatici regionali nu pot fi determinați

N0 Nu sunt metastaze în ganglionii limfatici regionali

N0 (i+) Celule tumorale izolate în ganglionii limfatici regionali ≤ 0,2 mm

N1 IIIA1 Metastaze numai în ganglionii limfatici retroperitoneali (histologic confirmate)

N1a IIIA1i Metastaze cu dimensiunea maximă ≤ 10 mm

N1b IIIA1ii Metastaze > 10 mm

Metastaze la distanță (M)

M0 Nu sunt metastaze la distanță

M1 IV Metastaze la distanță, inclusiv efuziune pleurală cu citologie pozitivă, metastaze ale parenchimului hepatic sau splenic; metastaze ale organelor extraabdominale (inclusiv ggl. limfatici inghinali și ggl.limfatici din afara cavității abdominale); implicarea transmurală a intestinului.

M1a IVA Efuziune pleurală cu citologie pozitivă

M1b IVB Metastaze ale parenchimului hepatic sau splenic; metastaze ale organelor extraabdominale (inclusiv ggl. limfatici inghinali și ggl.limfatici din afara cavității abdominale); implicarea transmurală a intestinului.

Gruparea pe stadii

Stadiul 1	T1	N0	M0
Stadiul IA	T1a	N0	M0
Stadiul IB	T1b	N0	M0
Stadiul IC	T1c	N0	M0
Stadiul II	T2	N0	M0
Stadiul IIA	T2a	N0	M0
Stadiul IIB	T2b	N0	M0
Stadiul IIIA1	T1/T2	N1	M0
Stadiul IIIA2	T3a	Nx/N0/N1	M0
Stadiul IIIB	T3b	Nx/N0/N1	M0
Stadiul IIIC	T3c	Nx/N0/N1	M0
Stadiul IV	oriceT	oriceN1	M1
Stadiul IVA	orice T	orice N	M1a
Stadiul IVB	oriceT	orice N	M1b

Clasificarea conform gradului de diferențiere

Gx - nu s-a putut stabili;

GB – tumorile

borderline („de

graniță”);

G1 - tumori bine

diferențiate;

G2 - tumori moderat diferențiate;

G3 - tumori slab diferențiate sau nediferențiate.

*Rezumat privind modificările clasificării curente (ediția a 8-a, 2017)

Modificarea	Detaliile modificării	Nivelul de evidență
Cancerle stadializate folosind acest sistem	Carcinomul trompei uterine împarte același sistem de stadializare cu carcinoamele ovariene și cancerul primar peritoneal	Nu se aplică
Grupul de stadii prognostice AJCC	Stadiul I: ruptura intraoperatorie a capsulei („revărsat chirurgical”: stadiul IC1) este separată de ruptura capsulei produsă preoperator (Stadiul IC2). Lavajele pozitive cu/fără ruptura capsulei sunt indicative pentru stadiul IC.	II
Grupul de stadii prognostice AJCC	Stadiul II: Tumorile limitate la pelvis sunt substadializate ca stadiul IIA (extensie către și/sau implanturi pe uter și/sau trompe uterine și/sau ovare) sau IIB (extensie către alte țesuturi pelvine intraperitoneale). Substadiul anterior IIC (IIA sau IIB, dar cu tumoare la suprafața, capsula ruptă, sau ascită sau lavaj peritoneal pozitiv), a fost considerat excesiv și astfel a fost eliminat.	III
Grupul de stadii prognostice AJCC	Stadiul III: extensia către ggl.limfatici retroperitoneali (pelvini și/sau paraaortali), fără diseminare peritoneală extrapelvină este stadiul IIIA1, iar implicarea peritoneală microscopică extrapelvină (în afara hotarului pelvin) cu/fără ggl.limfatici retroperitoneali pozitivi este stadiul IIIA2. În stadiul IIIC, se determină metastazare macroscopică peritoneală ce depășește pelvisul, cu dimensiuni > 2 cm, cu/fără metastaze în ggl.limfatici retroperitoneali. Extensia tumorii sau metastazarea în	I

	capsula hepatică și/sau splenică, fără implicarea parenchimului se include la fel în stadiul IIIC.	
Grupul de stadii prognostice AJCC	Stadiul III: IIIA1 este subdivizat în IIIA1(i) – metastaze ≤10 mm și IIIA1 – metastaze >10 mm.	III
Grupul de stadii prognostice AJCC	Stadiul IV: Implicarea parenchimului hepatic sau splenic prin extensie tumorală sau metastază izolată se clasifică ca stadiul IVB și aceasta trebuie delimitată de implicarea capsulară izolată a ficatului/splinei. Statutul implicării splenice conform definiției date este nou pentru această ediție. Implicarea transmurală a intestinului este definită acum ca stadiul IVB.	I

C. 2.2 CLASIFICAREA OMS HISTOPATOLOGICĂ A TUMORILOR OVARIENE

Tumorile ovariene pot apărea din orice celulă din componența țesuturilor ovarului sau din celulele precursoare ale acestora. De aici rezultă numărul mare de tipuri histologice (68 tipuri) de tumori ovariene.

Trialurile clinice au demonstrat că subtipul tumorii are importanță prognostică. [1]

Caseta 3. Tumori epiteliale

A. Tumori seroase

a) Benigne și borderline (la limita malignității)

- chistadenom și chistadenomul papilar
- papilom de suprafață
- adenofibrom și chistadenofibrom

b) Maligne

- adenocarcinom
- adenocarcinom papilar și chistadenocarcinom papilar
- carcinom papilar de suprafață
- adenofibrom malign și chistadenofibrom malign

B. Tumori mucinoase

a) Benigne și borderline

- chistadenom
- adenofibrom și chistadenofibrom

b) Maligne

- adenocarcinom
- adenofibrom malign

C. Tumori endometrioide

a) Benigne și borderline

- adenom și chistadenom
- adenofibrom și chistadenofibrom

b) Maligne

- carcinom
- adenocarcinom
- adenoacantom
- adenochistadenofibrom malign și chistadenofibrom
- sarcom endometroid de tip stromal
- tumoare mixtă mezodermică homologă și heterologă
- tumoare mixtă mulleriană.

D. Tumori de celule clare (mezonefroide)

a) Benigne

- (adenofibrom)

b) Borderline

- (carcinom cu potențial slab de malignizare).

b) Maligne

- adenocarcinom

E. Tumori Brenner:

a) benigne

b) la limita malignității c) maligne

F. Tumori mixte epiteliale

G. Carcinoame nediferentiate

H. Tumori epiteliale neclasificabile

Caseta 4. Tumori ale mezenchimului și ale cordoanelor sexuale

A. Tumori cu celule de granuloasă și stromale

- tecom
- fibrom.

B. Androblastoame: tumori cu celule Sertoli și Leydig

a) Tumori bine diferențiate

- androblastom tubular și
- adenom tubular Pick
- androblastom tubular cu celule lipidice și foliculom lipidic Lecene
- tumoare cu celule Sertoli și Leydig
- tumoare cu celule Leydig
- tumoare cu celule ale hilului

b) Tumori cu diferențiere medie. c) Tumori slab diferențiate.

C. Ginandroblastom

D. Neclasificabile

C.2.3. Profilaxia

Caseta 5. Profilaxia cancerului ovarian

Cancerul ovarian nu poate fi prevenit, însă riscul de apariție al lui poate fi redus prin modificarea unor factori de risc. Numeroase studii au demonstrat faptul că riscul de apariție al cancerului ovarian poate fi redus prin administrarea de pilule contraceptive (în componența cărora sunt estrogeni și progesteron) pentru o perioadă de minim 5 ani.

Unul din aceste studii a demonstrat că mai eficiente în vederea manifestării unui astfel de efect sunt dozele reduse de hormoni, și că efectul protector se menține pe o perioadă mai îndelungată, chiar după sistarea administrării contraceptivelor. În acest mod poate fi redus riscul și în cazul femeilor care au antecedente familiale patologice (cazuri de cancer de ovar sau sân).

Influențarea prin contraceptive nu pare a fi posibilă în situația în care există mutații genice de tipul celor de la nivelul genelor BRCA1 și 2.

O altă modalitate de reducere a riscului de cancer, extremă, și uneori dramatică (dacă femeia este la vârsta reproductivă și își dorește să aibă copii) este înlăturarea bilaterală a trompelor uterine. O astfel de metodă este recomandată numai în cazurile ce prezintă risc sporit de cancer, cu acordul femeiei. Procedura nu este reversibilă, deci o astfel de decizie trebuie luată cu foarte multă chibzuință.

Cel puțin o sarcină dusă la bun sfârșit poate proteja o femeie de cancerul de ovar, iar alăptarea bebelușului pare a avea aceleași efecte protectoare. Un procent relativ redus din femei au în familie o rudă de gradul I (mama, sora, fiica) sau de gradul II (mătușa sau bunica) diagnosticate cu cancer mamar sau chiar cu cancer de ovar. Specialiștii au analizat astfel de familii și au concluzionat faptul, că există o agregare familială genetică, datorată unei mutații în genele BRCA,

mutație care favorizează în timp apariția cancerului ovarian. În astfel de situații, în vederea determinării cât mai exacte a riscului, pot fi indicate teste genetice care stabilesc prezența mutației respective.

Se recomandă, în general, că dacă femeile au astfel de mutații genetice să accepte, pentru siguranța sănătății lor, operația de îndepărtare a trompelor uterine, uterului și ovarelor, cât timp acestea sunt încă sănătoase. Aceasta este singura metodă care poate proteja femeia de un eventual cancer ovarian apărut pe fondul mutațiilor genetice moștenite. Din păcate, femeia nu va mai putea avea copii, însă riscul de apariție a unui cancer agresiv precum este cel de ovar este scăzut cu peste 95%.

Alimentația sănătoasă și stilul de viață activ și fără comportamente de risc nu va preveni cancerul în sine, ci va stimula organismul să lupte împotriva eventualelor modificări ce apar. Celulele competente ale sistemului imunitar au capacitatea de a supraveghea și a distruge celulele care încep să se dividă anarhic, care încep să își modifice caracteristicile funcționale.

C. 2.4 Etiologia

Caseta 6. Etiologia

În mod clasic, se consideră că cancerul ovarian are origine din celulele din seroasa ovarului. Totuși, unii autori sugerează și alte origini ale acestui cancer.

Cauzele exacte ale cancerului ovarian rămân deocamdată insuficient cunoscute. Deși unele femei au cazuri de cancer ovarian în familie, factorul genetic nu este constant asociat cu apariția cancerului ovarian. Se pare că doar 10- 20% dintre paciente au un istoric familial pozitiv de cancer de ovar. Specialiștii aproximează că 2 din 100 femei au risc de a dezvolta cancer de ovar pe durata vieții. Acest risc crește la 5 din 100- dacă există istoric pozitiv (un caz) și, la 7 din 100- dacă există mai mult de două cazuri de cancer ovarian în familie. Însă, dacă pacienta are o rudă de gradul întâi cu cancer ovarian (indiferent că este vorba de mamă, fiică, soră), riscul de apariție a cancerului este între 25- 50%.

Femeile care moștenesc o mutație genetică în genele BRCA1 și BRCA2 au un risc mult mai crescut de apariție a cancerului ovarian și mamar. Femeile cu mutații în gena BRCA1 au un risc de 20- 60% de a face cancer, în timp ce femeile cu mutație pe gena BRCA2 au un risc de 10- 35%. Totuși, trebuie precizat faptul că mai puțin de 5% din femeile din populația generală au o predispoziție ereditară pentru cancerul ovarian.

Pe lângă factorii genetici, există și alți factori care influențează riscul de apariție a cancerului de ovar, printre care:

- infertilitatea;
- nuliparitatea;
- neutilizarea unei metode contraceptive hormonale.

Factorii reproductivi par a fi importanți, deoarece s-a observat că femeile care au avut o sarcină, au un risc de 50% mai scăzut de a face cancer de ovar, comparativ cu femeile nulipare. Sarcinile multiple oferă un rol protector suplimentar. De asemenea, utilizarea contraceptivelor orale poate să descrească semnificativ riscul de apariție a cancerului de ovar. Influența acestor factori și importanța lor susține teoria conform căreia riscul de apariție a cancerului ovarian este corelat cu ovulația, și orice stimul care suprimă ciclul ovulator pare a avea un rol protector. Cancerul de ovar apare și în cadrul unui sindrom genetic, numit Lynch II, sau cancerul colorectal nonpolipos ereditar. Astfel de afecțiuni au transmitere ereditară dominantă, iar membrii au un risc crescut de apariție a mai multor neoplazii, printre care: cancer colorectal, endometrial, gastric, de intestin subțire, de sân, de pancreas și de ovar.

De reținut!

În cazul, în care aveți un istoric familial de cancere multiple, în special de colon și sân, sunt recomandate consultații cu medicul de o posibilă investigație a profilului genetic pentru a se stabili prezența/absența mutației genelor BRCA1 sau 2. În cazul, în care astfel de mutații sunt prezente, femeile trebuie să fie incluse în programe de screening pentru diagnosticarea rapidă, precoce a unui eventual tip de cancer. Prognosticul oricărui tip de cancer, inclusiv ovarian, este cu atât mai favorabil, cu cât afecțiunea este diagnosticată mai timpuriu.

C. 2.5 Factori de risc

Caseta 7. Factori de risc

Deși cauzele exacte nu sunt încă stabilite, specialiștii au reușit să identifice o parte dintre factorii de risc care conduc la apariția acestei afecțiuni. Cei mai importanți factori de risc ai cancerului de ovar sunt:

- Antecedentele familiale: între 10- 20% dintre femeile cu cancer ovarian au o rudă de grad apropiat care a fost diagnosticată cu cancer mamar sau cancer de ovar. Femeile cu istoric familial pozitiv au un risc mai crescut de a dezvolta cancer ovarian la vârstă mai tânără, sub 40 de ani, ceea ce nu este caracteristic pentru epidemiologia acestui tip de cancer (care de obicei, este diagnosticat la femeile trecute de vârsta de 50 de ani). Ereditatea, la fel poate să influențeze riscul, fiind demonstrat faptul că mutațiile genelor BRCA 1 și 2 corelează în mod direct cu un risc crescut de apariție a cancerelor mamare și ovariene. Femeile cu astfel de mutații genice au un risc de 16- 60% de a fi diagnosticate cu cancer ovarian;
- Vârsta înaintată: cancerul de ovar apare mai frecvent la femeile trecute de 50 ani, aflate în menopauză;
- Nuliparitatea;
- Debutul precoce al menarhei (sub 12 ani) și instalarea tardivă a menopauzei. Cu cât femeia are mai multe cicluri menstruale, cu atât și riscul crește semnificativ;
- Infertilitatea: femeile active sexual, care nu folosesc metode contraceptive, dar care nu rămân însărcinate, au un risc crescut de a fi diagnosticate cu cancer de ovar;
- Administrarea terapiei hormonale de substituție sau a estrogenilor: există studii care au demonstrat că femeile aflate în tratament de substituție hormonală au un risc crescut de cancer ovarian, însă rezultatele acestea par a fi contrazise de alte date clinice. Rolul unor astfel de terapii rămâne controversat. Din acest motiv specialiștii recomandă femeilor care trebuie să primească hormoni după menopauză, să ia dozele minim active și eficiente, pentru a nu se spori reacțiile neplăcute ale acestui tratament. Terapia hormonală ar trebui administrată în doze cât mai scăzute și pe perioade cât mai scurte;
- Sindromul ovarelor polichistice: poate fi un factor de risc prin secreția crescută de hormoni androgeni care caracterizează această afecțiune;
- Antecedente familiale de cancer mamar.
În prezent se investighează și alți factori care pot influența negativ riscul de apariție al cancerului ovarian, printre aceștia aflându-se:
 - Expunerea la azbest;
 - Istoric personal de endometrioză și chisturi ovariene;
 - Fumatul;
 - Regimul alimentar bogat în lactoză.

C.2.6. Screeningul

Caseta 8. Screeningul

Actualmente, nu există teste eficiente de screening pentru diagnosticarea cancerului ovarian care să poată fi aplicate unui număr crescut de femei. Testele pentru screening trebuie să fie nu numai sensibile, specifice pentru afecțiunea investigată, dar și sigure, ieftine. Din acest motiv cancerul ovarian ajunge să fie diagnosticat tardiv, uneori când mai sunt puține metode terapeutice aplicabile și eficiente. Cancerul ovarian este de cele mai multe ori confirmat și stadializat după efectuarea și interpretarea biopsiei de ovar.

Până în prezent nu există o metodă de screening care poate fi recomandată tuturor pacientelor. Nu există dovezi clinice care să susțină necesitatea efectuării ecografiilor transvaginale sistematice și nici a testărilor imunologice pentru antigenul CA 125. Însă, specialiștii sunt de părere, că femeile cu antecedente familiale de cancer de sân sau ovar, ar trebui evaluate periodic, inclusiv profilul genetic pentru stabilirea existenței/absenței a mutației genelor BRCA 1 și 2. Specialiștii recomandă efectuarea anuală a ultrasonografiei și testarea pentru CA 125, începând cu vârsta de 35 de ani, în cazul în care femeile au moștenit astfel de mutații. Recomandarea se adresează

tuturor femeilor care nu au suferit o intervenție chirurgicală prin anexectomie, procedură recomandată în astfel de situații. Dacă este vorba de o mutație exclusiv pe gena BRCA 1, astfel de investigații ar trebui începute încă de la vârsta de 25 de ani, pentru ca orice modificare să poată fi detectată din timp.

C. 2.7.1 Anamneza

Caseta 9. Anamneza

Anamneza este etapa inițială, în cadrul căreia medicul află simptomele pacientei și amănunte referitoare la acestea și la starea ei generală de sănătate. Este foarte important de stabilit momentul debutului, evoluția ulterioară, modificarea lor sau relația cu alte boli. Deoarece cancerul de ovar are simptome foarte nespecifice, informațiile din anamneză trebuie să fie cât mai complete. Medicul va investiga și antecedentele medicale ale pacientei și ale rudelor de gradul I și II, mai ales a celor de sex feminin. Prezența cancerelor în familie, mai ales dacă este vorba de cancer de sân, ovar, endometru, colon sau intestin subțire poate fi foarte sugestivă pentru un cancer ovarian. Examenul fizic poate fi realizat concomitent cu anamneza sau după ce aceasta este finalizată, în funcție de preferința și timpul avut la dispoziție de către medic.

C. 2.7.2 Tabloul clinic

Caseta 10. Tabloul clinic

Cancerul de ovar este o afecțiune cu evoluție lentă sau chiar asimptomatic la debut. Acesta fiind motivul pentru care îi este permis să evolueze, pacienta neprezentându-se la medic căci simptomele sunt generale și nespecifice. Abia în stadiile tardive, când procesul este deja extins, apar și acuze mai grave, iar pacienta se prezintă pentru investigarea stării de sănătate. În general, cancerul ovarian este diagnosticat la aproximativ un an de la debut. Simptomele care apar în stadiile tardive sunt determinate în principal de efectul compresiv pe care începe să îl aibă tumoarea asupra structurilor din jur.

Tabloul clinic al cancerului ovarian include:

- Crampe abdominale cu intensitate crescândă;
- Durere lombară sau abdomeno-pelvină;
- Apariția unei scurgeri și secreții vaginale mucoase sau mucosangvinolente;
- Durere în timpul actului sexual (dispareunie);
- Greață, pierderea apetitului, indigestie;
- Senzație permanentă de balonare, flatulență, care nu se ameliorează prin tratamentul la domiciliu;
- Mărirea în dimensiuni a abdomenului și chiar palparea unei formațiuni tumorale la acest nivel;
- Astenie;
- Modificarea tranzitului intestinal, indiferent că este vorba de constipație sau diaree;
- Modificarea frecvenței micțiunilor, apariția micțiunilor imperioase, a poliuriei;
- Scăderea neintențională în greutate;
- Dispnee;
- Menstre neregulate.

Femeile cu cancer ovarian acuză astfel de simptome o perioadă îndelungată înainte ca diagnosticul să fie stabilit. Factorii cheie în diagnosticarea cancerului ovarian sunt frecvența și numărul acestor simptome. Unele studii au arătat că și în stadii incipiente, dacă pacienta este vigilentă, astfel de semne și simptome pot fi prezente. Femeile care au astfel de acuze zilnic, timp de mai multe săptămâni la rând, ar trebui să se adreseze unui medic, de preferat unui ginecolog.

Adesea, cancerul ovarian nu este însoțit de simptome cu importanță clinică decât în stadii avansate. Iar prezența simptomelor nu este specifică pentru cancer nici atunci când acestea apar. O mare parte din ele apar în cadrul altor afecțiuni, fie ale tubului digestiv, fie ale aparatului renal. În cazul în care apar modificări ale stării generale de sănătate, femeile trebuie să fie atente în special la crampe abdominale, la durere pelvină fără o cauză aparent identificabilă, la secreții genitale cu caracter mucosangvin, la balonare, flatulență și modificări ale tranzitului intestinal. În cazul în care

astfel de simptome apar pe un teren predispozant sau dacă femeia are factori de risc pentru cancerul ovarian (istoric familial pozitiv, nuliparitate), cel mai indicat ar fi prezentarea la medic în vederea consultării și stabilirii cauzei exacte de apariție a acestor simptome.

C. 2.7.3 Examenul fizic

Caseta 11. Examenul fizic

În stadiile incipiente ale bolii semnele fizice pot fi relativ puține, însă în unele situații se poate descoperi:

- Existența unor formațiuni tumorale sensibile sau nu la palpare, cu localizare predilectă în fosele iliace;
- Ascită;
- Pleurezie;
- Obstrucție intestinală și tumori abdominale;
- Prezența la tușeul bimanual vaginal implantul în douglas.

Examenul fizic trebuie să includă și tușeul vaginal, și tușeul rectal prin care se pot afla informații cu privire la sensibilitatea organelor genitale, la consistența acestor structuri și se pot palpa diverse mase tumorale. Datele clinice corelate cu datele obținute la examenul fizic pot ajuta medicul să stabilească un diagnostic de prezumție, investigațiile ulterioare pe care le va cere având rolul de a stabili diagnosticul de certitudine.

C. 2.7.4 Investigații paraclinice

Caseta 12. Investigații paraclinice

Analize de laborator

- Hemoleucograma: pacienta poate avea anemie cronică (stare caracteristică afecțiunilor oncologice);
- Analiza biochimică a sângelui: în vederea stabilirii funcției hepatice și renale. O astfel de investigație este utilă atât pentru realizarea profilului general al pacientei, cât și pentru aprecierea tipului de terapie care poate fi suportat mai ușor de organism;

Explorări paraclinice:

a. Obligatorii:

• În privința tumorilor de ovar, ecografia a devenit astăzi explorarea complementară obligatorie, datorită inocuității, accesibilității tot mai largi, ameliorării tehnice recente (eco-3D, Doppler color, Power doppler).

• Criteriile care constituie suspiciunea de malignitate sunt: formațiuni mai mari de 50 mm; ecostructură solidă sau mixtă cu predominanță solidă; vegetațiile papilare; perete neregulat și gros; septuri groase; ascită; metastaze; vârsta > 40 ani (4/5 din cancerurile de ovar sunt depistate la femei peste 40 ani); în perimenopauză - creșterea de volum a unui ovar la supraveghere ecografică sistematică.

- Ecografia convențională transabdominală - permite un diagnostic precoce.
- Ecografia endovaginală - permite un diagnostic mai precoce și mai precis.
- Radiografia pulmonară

b. La necesitate:

• Tomografia și RMN cu contrast a abdomenului și pelvisului oferă date cât mai exacte asupra extensivității cancerului de ovar. Tomografia vizualizează mai bine calcificările, densitățile groase și vascularizația prin injectarea unei substanțe iodate de contrast bine tolerată. (IOPAMIRON). RMN- nu vizualizează calcificările, dar permite o perfectă delimitare anatomică, eventual întărită prin administrarea substanței de contrast.

- Limfangiografia - poate fi folosită pentru evaluarea bolnavelor cu cancer ovarian, evidențiind implicarea ganglionilor limfatici (pelvini, paraaortali, aortali).
- Radiografia abdominală pe gol, irigografia, urografia, pot da informații asupra relațiilor

de vecinătate ale tumorii ovariene, gradul ei de extensie loco-regională sau evidențierea metastazelor.

- Pelviscopia - metodă endoscopică ce are valoare în tumorile de ovar (mai ales la femeile tinere). Ea este avantajoasă pentru depistarea precoce a cancerului de ovar, fiind contraindicată în stadiile avansate. Are valoare deosebită în cazul tumorilor benigne, în tumorile borderline, la femeile tinere sau la grupele de femei cu risc crescut.

- Histeroscopia - poate aduce informații asupra cavității uterine, mai ales în contextual sângerărilor anormale din perioada adultă sau în postmenopauză. Biopsia per-histeroscopică și examenul histopatologic al fragmentelor prelevate tranșează diagnosticul.

- Chiuretajul uterin - are aceleași indicații ca și histeroscopia, dar este o manevră oarbă. În absența histeroscopiei este util în scop diagnostic și hemostatic.

- Tomografia computerizată. Poate evidenția noduli tumorali hepatici și pulmonari, mase tumorale abdominale și pelvine, invazia ganglionilor retroperitoneali, leziuni secundare cerebrale. Însă metoda are limitele ei, neputând detecta mase tumorale sub 2 cm diametru.

- Laparoscopia. Nu constituie un procedeu încurajător în diagnosticul cancerului ovarian.

Deși ea poate diferenția ocazional leiomiome uterine sau endometrioze de un cancer ovarian, aceste cazuri sunt rare.

- Ecografia tridimensională (eco-3D), metoda cea mai performantă, măsoară în special volumul tumorii, localizează topografic tumoarea în raport cu celelalte structuri din vecinătate.

- Puncția Douglasului - pozitivă în cancere de ovar avansate.

Notă: *Biopsia laparoscopică sau puncția aspirativă a unei mase ovariene intacte poate răspândi celule maligne în cavitatea peritoneală, iar aspirația fluidului chistic pentru examenul citologic nu constituie o metodă de diagnostic în cancerul ovarian.*

Markeri tumorali

a. Markeri antigenici. (Nivel de evidență AJCC: I)

Aceștia sunt antigene aflate fie pe suprafața membranei celulare, fie în interiorul celulei tumorale, fie în fluidele organismului. Markerii tumorali antigenici utilizați în cancerul de ovar sunt:

- CA 125 este un antigen de suprafață derivat din tumorile epiteliale canceroase seroase și este absent în cele mucinoase. El este întâlnit la valori crescute la peste 80% din plasma pacientelor cu cancere de ovar non- mucinoase și poate fi folosit în explorarea cancerului ovarian. Pentru creșterea contribuției acestuia la acuratețea diagnosticului și monitorizarea terapeutică se recomandă asocierea sa cu ultrasonografia transabdominală și transvaginală.

Valoarea markerului CA 125 este crescută în stadii avansate de evoluție a bolii (stadii II, III, IV). El este mai puțin util pentru diagnostic, dar este de mare ajutor în urmărirea evoluției bolii. Valorile mari ale antigenului CA 125 se asociază cu invazia peritoneală (ascită neoplazică), cu adenocarcinomul papilar seros și cu recidivele locale.

Răspunsul bun la chimioterapie se asociază cu valori normale ale lui CA 125, ceea ce

Indică stabilizarea bolii. Lipsa unui răspuns eficient la chimioterapie se asociază cu valori crescute ale antigenului CA 125, ceea ce impune schimbarea tratamentului.

Pentru creșterea valorii markerului tumoral CA 125, mai ales, în depistarea precoce a cancerului ovarian, se impune asocierea determinării sale cu examenul ginecologic și ultrasonografia pelvină după un anumit algoritm: după 35 ani- la 3 ani; după 40 ani- la 2 ani sau, după alți autori, la 2 ani- după vârsta de 25 de ani.

- CA 15-3 este marker tumoral pentru cancerul de sân, dar poate fi crescut și în cel de ovar.
- CA 19-9 este un marker tumoral în cancerul de pancreas, dar poate avea valori crescute și în cancerul de ovar, specific pentru cel mucinos.
- CEA (antigenul carcinoembrionar) poate avea valori crescute în cancerul de ovar, specific fiind pentru cancerul de colon și cancerul gastric.
- AFP (alfa fetoproteina) poate prezenta valori crescute în teratocarcinoamele ovariene.

- TPA (antigenul polipeptidic tisular) este o polipeptidă cu proprietăți antigenice specifice produsă în placenta umană, în tumorile maligne umane și în fluidele pacienților cu cancer. Este folosit ca marker mai ales pentru monitorizarea evoluției pacienților cu cancer mamar sau ovarian în cursul terapiei.

b. Markerii enzimatici:

- Fosfataza alcalină (izoenzima Regan). Izoenzimele fosfazatei alcaline apar în ser derivând din ficat, os, plămân, tract intestinal și placentă. Izoenzima placentară a fosfatazei alcaline apare în ser la valori crescute în cazul mai multor tipuri de cancer, printre care și cel ovarian.
 - LDH (lactat dehidrogenaza) totală este moderat crescută la cele mai multe pacienți cu neoplazii extinse la nivelul hepatic (metastaze). În cazul neoplaziilor ovariene cu implantări pleuro sau peritoneale valorile LDH sunt mai crescute în aceste produse decât în ser.

c. Markerii hormonal:

- HCG este în mod normal secretat de placentă; crește în cursul sarcinii și în tumori ovariene. β -HCG (hormonul gonadotropic corionic uman fracțiunea β) - este folosit ca marker tumoral în tumorile cu celule germinative (embrionare) de ovar sau tumori testiculare.
 - Hormonii androgeni (testosteronul) crescuți mai ales în tumorile secretante de ovar.

Examenul histopatologic (Nivel de evidență AJCC: I)

- Examenul histopatologic al piesei obținute în urma intervenției chirurgicale este de „căpătâi”. El pune diagnosticul de malignitate, stabilind tipul histologic al tumorii ovariene, sensibilizând astfel clinicianul în ceea ce privește tipul terapiei pentru care va opta, complicațiile ce pot apărea și un anumit rezultat al terapiei sale.

C. 2.7.5 Diagnosticul diferențiat

Caseta 13. Diagnosticul diferențiat

La femeia adultă diagnosticul diferențial se face cu (în ordinea frecvenței):

- chisturile de ovar funcționale;
- chisturile asociate sarcinii;
- patologia infecțioasă tubară;
- tumorile intraperitoneale (de colon, rect, cec, sigmoidă, mezenter);
- tumorile retroperitoneale;
- chisturile hidatice intraperitoneale;
- flegmoane de ligament larg sau de fosă pelvină;
- endometrioza;
- abcese;
- tumorile oaselor pelvine;
- mola hidatiformă;
- sarcina ectopică;
- fibroame uterine;
- malformații uterine (uter dublu);
- rinichi ectopic;
- apendicita;

Notă: Nu trebuie uitat că uneafecția (cancerul de ovar) atinge un vârf maxim la 55-59 de ani și că în 80% din cazuri este vorba de adenocarcinoame.

Diagnosticul diferențial face apel la datele furnizate de:

- anamneză;
- examen clinic general și genital;
- explorări paraclinice țintite spre particularitățile fiecărui caz.

C. 2.7.6 Criterii de spitalizare

Caseta 14. Criterii de spitalizare

- Constatarea diagnosticului de cancer ovarian confirmat clinic, citologic și/sau histologic.
- Suspecție la cancer ovarian în instituțiile nivelului medical primar, ce necesită definitivarea diagnosticului pentru aprecierea tacticii de tratament: chirurgical, chimioterapeutic, radioterapeutic sau tratament combinat.
- Progresarea cancerului ovarian.

C. 2.7.7 Tratamentul

Opțiunile terapeutice, inclusiv prognosticul, în cazul pacientelor diagnosticate cu cancer ovarian, depind de stadiul și tipul histologic. Alți factori importanți care trebuie luați în considerare includ: vârsta, starea reproductivă, dorința de a avea copii, fertilitatea, starea generală de sănătate, factori de risc, eventuale boli și afecțiuni cronice.

În prezent, opțiunile terapeutice ale cancerului de ovare include tratamentul chirurgical, chimioterapeutic și radioterapeutic. O importanță deosebită o are tratamentul de suport psihologic și paliativ, mai ales în cazurile de cancer extins ce nu poate fi tratat curativ.

Procedurile chirurgicale se realizează atât în scopuri curative, cât și pentru a stabili extinderea cancerului, pentru determinarea tipului histopatologic. În cadrul procedurilor chirurgicale se pot recolta fragmente de țesut pentru biopsie, care vor fi ulterior analizate de către un medic anatomopatolog în vederea stabilirii particularităților histologice.

Examenul histologic este una din cele mai corecte și importante proceduri prin care se stabilește diagnosticul de certitudine. În anumite situații se pot realiza analize histologice foarte rapide, cât timp pacientul se află încă pe masa de operație, pentru a se stabili cât de mult trebuie rezecat din anumite țesuturi, până unde s-a extins cancerul și care este limita oncologică de siguranță. Chimioterapia este de obicei o procedură adjuvantă în cancerul de ovar, se realizează după ce procedurile chirurgicale au încheiat prima etapă a tratamentului.

Prin chimioterapie se efectuează distrugerea celulelor neoplazice care s-au extins în organism. Această terapie are caracter sistemic și este un tratament eficient în orice stadiu al cancerului, mai ales atunci când intervenția chirurgicală este depășită și cancerul este extins. Studii recente demonstrează faptul că prin combinarea chimioterapiei cu chirurgia, șansele de supraviețuire ale pacientelor sunt mari, în special, dacă cancerul a fost diagnosticat într-un stadiu precoce.

C.2.7.7.1 Tratamentul chirurgical

Caseta 15. Principiile tratamentului chirurgical primar (pentru cancerul ovarian, al trompei uterine și primar peritoneal)

- În general, trebuie de efectuat incizie mediană abdominală verticală la pacienții cu suspecție la neoplazm ovarian malign¹.
- Evaluați volumul (dimensiunile) patologiei inițiale și reziduale; documentați în protocolul operației.

Caseta 16. Cancer ovarian ce este evident limitat la nivelul ovarului sau al bazinului mic

Ca parte componentă a managementului chirurgical al pacienților cu cancer ovarian evident limitat la nivelul ovarului sau al bazinului sunt următoarele măsuri :

- Când se intră în cavitatea abdominală, aspirația lichidului ascitic sau lavajului peritoneal trebuie efectuată pentru examen citologic peritoneal.
- Toată suprafața peritoneală trebuie bine vizualizată și orice suprafață peritoneală sau adeziune suspectă pentru metastaze ascunse trebuie selectiv excizate sau biopsate. În caz de lipsa suprafețelor suspecte, biopsie peritoneală trebuie efectuată la îndemână din regiunea pelvisului, flancurile abdominale și de pe suprafața diafragmei (raclarea diafragmei pentru froțiul citologic poate fi utilizată ca o alternativă acceptabilă).
- Histerectomie totală, tubectomie și anexectomie bilaterală trebuie efectuate în așa

mod, încât să se mențină tumoarea incapsulată intactă în timpul înlăturării.

- Anexectomie unilaterală poate fi efectuată selectiv pentru pacientele ce doresc păstrarea fertilității.
- Trebuie efectuată îndepărtarea epiploonului.

Notă: Este recomandat ca operația primară să fie efectuată de un ginecolog oncolog (categoria 1).

Caseta 17. Cancer ovarian cu implicarea etajului abdominal superior

Măsurile, componente ale managementului chirurgical al pacienților cu cancer ovarian ce implică etajul abdominal superior în obținerea citoreducției maxime sunt:

Patologii reziduale < 1 cm caracterizează o citoreducție optimală.

Aspirația lichidului ascitic sau lavajului peritoneal trebuie efectuată pentru examen citologic peritoneal.

Pentru maladiile evidente din afara ovarelor, evaluarea citologică a ascitei și/sau a prelevatelor lichidiene nu vor schimba stadiul sau managementul.

- Histerectomie subtotală sau totală (după caz), tubectomie și anexectomie bilaterală.
- Tot epiploonul implicat trebuie înlăturat.
- Noduli suspecti sau măriți în dimensiune trebuie rezecțai.

Procedee chirurgicale ce pot fi considerate pentru operații citoreductive optimale (în toate stadiile) pot fi:

- Rezecție de intestine;
- Colectectomie;
- Gastrectomie parțială;
- Cistectomie parțială;
- Ureteroneocistostomie.

Anumite circumstanțe

- În stadiul I al maladii, tehnici miniinvazive pot fi utilizate pentru a atinge principiile chirurgicale descrise în p.43. Intervenție chirurgicală miniinvazivă efectuată de un ginecolog oncolog cu experiență poate fi bine argumentată la unii pacienți. Aceasta este excepțional adevărat în cazul ovariectomiei profilactice.
- Pentru pacienții cu stadiu aparent timpuriu al maladii și/sau tumori cu risc înalt, dar favorabil (tumori din celule germinale, leziune cu potențial malign scăzut, tumori epiteliale invazive în stadiu timpuriu sau tumori ale cordonului embrionar) care doresc de a păstra fertilitatea, poate fi efectuată - anexectomie unilaterală, păstrarea uterului și ovarului contralateral. Intervenție chirurgicală cu aprecierea minuțioasă (comprehensivă) a stadializării trebuie la fel efectuată pentru a exclude un stadiu mai avansat ascuns al bolii.
- Tumori mucinoase invazive primare a ovarului se întâlnesc mai rar; în așa fel tractul gastrointestinal (GI) superior și inferior trebuie minuțios evaluat de a exclude un proces primar GI ascuns (ocult) cu metastaze ovariene.
- Apendectomia trebuie efectuată în toate cazurile de tumori mucinoase și estimată la toți pacienții cu malignitate epitelială în caz de afectarea apendicelui de către metastaze.
- Pacienții cu volum mic al tumorii reziduale după operație citoreductivă în legătură cu cancer ovarian epitelial invaziv sau cancer peritoneal sunt potențiali candidați pentru chimioterapia intraperitoneală. La acești pacienți, e necesar de evaluat plasarea cateterului pentru chimioterapie intraperitoneală în timpul intervenției chirurgicale inițiale.

Boala reziduală:

În boala avansată, cel mai important factor de prognostic este boala reziduală după managementul chirurgical inițial. Chiar și la pacientele cu stadiu avansat de cancer, cele fără

boală reziduală după citoreducția chirurgicală au un prognostic considerabil mai favorabil, decât cele cu boală reziduală minimală sau extensivă. În afară de dimensiunea tumorii reziduale, numărul situsurilor acesteia pare a fi important. (Nivel de evidență AJCC: I)

Medicii ar trebui să noteze prezența sau absența tumorii reziduale; în cazul prezenței acesteia, dimensiunea celei mai mari leziuni vizibile trebuie documentată. (Nivel de evidență AJCC: I)

Deși volumul bolii reziduale este un factor de prognostic important în majoritatea studiilor, el se aplică doar pentru stadiile IIIc și IV. Parametrul care definește citoreducția optimă este boala reziduală < 1 cm. Este necesară documentarea – absența tumorii reziduale, tumoare ≤ 1 cm, sau tumoare > 1 cm. (Nivel de evidență AJCC: I)

Caseta 18. *Intervenții chirurgicale paliative suplimentare*

- Laparacenteză
- Toracocenteză/pleurodezie
- Stent ureteral/nefrostomă
- Ameliorare chirurgicală a obstrucției intestinale
- Aplicarea tubului pentru gastrostomie
- Echipament pentru acces vascular
- Aplicarea permanentă a cateterului peritoneal sau pleural
- Aplicarea stentului intestinal
- Video toracoscopie

Caseta 19. *Tratamentul chirurgical pentru prevenirea apariției cancerului de ovar*

În cazul în care pacienta are un risc crescut pentru a dezvolta în viitor cancer ovarian, există o serie de proceduri care pot reduce semnificativ acest risc. Este important, anterior luării deciziei de intervenție chirurgicală, ca medicul să aprecieze în mod obiectiv acest risc. Una din opțiunile chirurgicale este reprezentată de ligatura trompelor uterine. Cu toate că această intervenție are avantajul de a reduce riscul de cancer, aceasta are și dezavantaje, mai ales pentru femeile aflate la vârsta reproductivă, anume acela de a nu mai permite pacientei să aibă copii. Este o procedură definitivă, de aceea medicul și pacienta trebuie să analizeze cu foarte mare atenție această decizie.

Procedurile chirurgicale aplicate în scop preventiv sunt recomandate pacientelor care au în antecedentele familiale cazuri de rudenie de gradul I sau II care au fost diagnosticate cu cancer de sân sau cu cancer de ovar. Este vorba de mame, fiice, surori, mătuși, bunici. Într-o astfel de situație, primul pas este determinarea riscului real și pentru pacienta în cauză. Se vor efectua analize imunologice și genetice, pentru a se stabili existența unor mutații ale genelor BRCA 1 și 2, mutații care sunt înalt sugestive pentru cancerul de sân și de ovar.

Majoritatea specialiștilor recomandă femeilor cu mutații ale acestor gene să accepte intervenția chirurgicală pentru îndepărtarea organelor reproductive (ovare, tube uterine, uter), cât timp acestea sunt încă neafectate de procesul malign. Studiile demonstrează că riscul este scăzut cu peste 95% dacă intervențiile au loc la timp. Dacă se temporizează și cancerul începe să se dezvolte, chiar dacă ele vor fi scoase, riscul ca neoplazia să se extindă, și celulele maligne să se cantoneze și în alte structuri, aparent sănătoase, este crescut.

Caseta 20. *Intervenția chirurgicală de a doua intenție (second-look surgery)*

Intervenția chirurgicală de a doua intenție se recomandă la finalizarea a 6 cicluri de radioterapie, doar dacă nu există alte semne sugestive pentru cancer (nu este nimic suspect la examenele fizice de control periodic), doar dacă hemograma arată că măduva se regenerează corespunzător. La momentul decisiv se vor efectua biopsii ganglionare și din alte tipuri de țesuturi, biopsii care pot determina dacă există sau nu extindere neoplazică și dacă procesul malign a fost reprimat. Chirurgia de a doua intenție nu este un tratament recomandat în cazuri standard, deoarece rata complicațiilor poate fi relativ crescută, dar și pentru că până în prezent, studiile clinice efectuate nu au demonstrat concret și fără echivoc faptul că ea poate îmbunătăți rata supraviețuirii.

C.2.7.7.2 Tratamentul chimioterapic

Tratamentul medicamentos implică administrarea de chimiostatice. Acestea sunt medicamente antineoplazice care pot reduce multiplicarea și dezvoltarea celulelor canceroase. Chimioterapia poate fi administrată ca adjuvant postchirurgical sau ca tratament de sine stătător, când chirurgia deja nu mai este recomandată (în stadii avansate ale cancerului).

În prezent există mai multe regimuri terapeutice, în funcție de etapa în care sunt administrate: regimuri postoperative, intraperitoneale, neoadjuvante, regimuri de menținere și consolidare, regimuri de a doua linie. Studiile clinice au demonstrat faptul că, prin administrarea de combinații de chimiostatice starea pacientei și supraviețuirea sunt semnificativ îmbunătățite. Tratamentele standard includ combinarea unui agent pe baza de platină (carboplatinum, cisplatinum) și paclitaxelum. Cel mai bine suportat pare a fi regimul cu paclitaxelum și carboplatinum [I,A]. Astfel de chimiostatice sunt recomandate în tratamentul inițial al bolii.

*Timpul optimal pentru citoreducție în relație cu chimioterapia este încă discutat. Un trial prospectiv a arătat că în stadiile avansate ale bolii, cu tumori voluminoase IIC sau IV, rezultatele a 3 cicluri de chimioterapie neoadjuvantă pe bază de platină, urmate de operație citoreductivă, n-au fost inferioare tratamentului citoreductiv primar, urmat de chimioterapie. [I, A]

Caseta 21. Principiile generale ale tratamentului chimioterapeutic (pentru cancerul ovarian, al trompei uterine și primar peritoneal)

Pacientele cu cancer ovarian, al trompei uterine sau cancer peritoneal trebuie încurajate de a participa în studii clinice sub orice aspect al diagnosticului și tratamentului.

- Scopurile tratamentului sistemic trebuie discutate cu pacientele înainte de a iniția orice fel de tratament.
- Înainte de a recomanda chimioterapia, cerințele pentru o funcționalitate adecvată a organelor și starea lor de performanță trebuie luate în vedere.
- Pacientele trebuie monitorizate minuțios și tratate în caz de apariție a oricărei complicații în timpul chimioterapiei. Trebuie monitorizate analizele biochimice corespunzătoare. Reducerea dozelor corespunzătoare și modificarea schemei de chimioterapie trebuie efectuată în dependență de toxicitatea preparatelor și scopurile tratamentului.
- După finalizarea chimioterapiei, pacientele trebuie evaluate în ce privește răspunsul la tratament în timpul și după tratament, monitorizate pentru orice complicație îndelungată.

Caseta 22. Principiile tratamentului pacientelor cu cancer ovarian, al trompei uterine sau primar peritoneal diagnosticat primar:

- Dacă sunt eligibile pentru chimioterapie, pacientele trebuie informate despre toate opțiunile posibile care sunt disponibile ca: chimioterapia intravenoasă (IV), combinație a chimioterapiei intraperitoneale (IP) și IV [I,B], sau studiu clinic. Deci, ele pot decide care metodă de este mai convenabilă (Vezi OV-3 pentru dozarea și programarea acestor regimuri (căi) de administrare).
- Înainte de a iniția administrarea tratamentului cu regim combinat IP și IV, pacientele sunt obligate să anunțe despre toxicitatea sporită a tratamentului cu regim combinat în comparație cu chimioterapia IV, utilizată aparte (supresie medulară sporită, toxicitate renală, dureri abdominale, neuropatie, toxicitate gastrointestinală, toxicitate metabolică și toxicitate hepatică).
- Pacientele, cărora li se recomandă regim de administrare Cisplatinum IP și

Paclitaxelul IP/IV, trebuie să dispună de o funcționalitate renală normală înainte de inițierea tratamentului, un statut clinic corespunzător, bazându-se pe o eventuală toxicitate posibilă de la regimurile combinate de administrare IP/IV și lipsa problemelor medicale anterioare, care ar putea agrava starea pacientei în timpul chimioterapiei (spre ex. neuropatia preexistentă).

- Înainte și după inițierea fiecărui ciclu de chimioterapie cu Cisplatinum IP, e necesar de administrat **IV** o cantitate adecvată de lichide de a preveni toxicitatea renală. După finalizarea fiecărui ciclu, pacientele necesită de a fi atent monitorizate pentru evitarea supresiei medulare, dehidratare, pierderi de electroliți, toxicitate celulară (așa ca, afectare renală și hepatică), și toate celelalte toxicități posibile. Pacientele după chimioterapie aflându-se în condiții de ambulatoriu, deseori necesită administrate **IV** de lichide de a preveni sau trata dehidratarea.

Caseta 23. Pentru pacientele cu cancer ovarian recidivant, al trompei uterine sau cancer peritoneal primar:

Pacientele trebuie informate despre următoarele:

- 1) studiile clinice disponibile, despre riscurile și beneficiile diferitor modalități de tratament, care va depinde de numărul de linii chimioterapeutice anterioare primite de pacientă,
- 2) statutul de performanță a pacientei, starea celulelor și toxicitățile preexistente de la regimurile anterioare.

Dacă se consideră binevenit, tratamentul paliativ trebuie de asemenea discutat ca opțiune de tratament.

- Din cauza expunerii anterioare la preparate de platină, supresia medulară are loc mai frecvent de la orice agent medulotoxic administrat în caz de recidive.

- La utilizarea repetată fie a carboplatinum sau/și cisplatinum, pacientele sunt supuse unui risc crescut de a dezvolta reacții de hipersensibilitate (reacții alergice) ce pot fi periculoase pentru viață. În așa fel, pacientele trebuie consiliate despre posibilele reacții hipersensibile ce pot avea loc, despre semnele și simptomele reacțiilor de hipersensibilitate, și necesită de a fi tratate de către medicii care cunosc cum să reacționeze în caz de reacții hipersensibile și tratate în rețeaua medicală din apropiere unde este echipament medical necesar.

- Înainte ca orice preparat chimioterapeutic să fie administrat în caz de recidive, medicul trebuie să cunoască metabolismul medicamentelor (renal, hepatic) și să fie sigur că pacienta dată este un candidat bun la administrarea preparatului dat (ex. ca pacienta să prezinte o funcționalitate renală și hepatică adecvată).

Caseta 24. *Tratamentul chimioterapeutic standard include administrarea a 6 cicluri de cisplatinum (în caz de reacții alergice sau ineficiența tratamentului standard pot fi utilizate carboplatinum sau paclitaxelum).*

Fiecare ciclu de chimioterapie este programat la o distanță de 3 - 4 săptămâni unul de celălalt, astfel încât să i se permită măduvei și întregului organism, de altfel, să-și revină. Datorită acestei spațieri, există posibilitatea ca întregul program de chimioterapie să dureze 4 - 6 luni.

Datorită faptului că tratamentul de specialitate pentru cancerul de ovar poate fi destul de agresiv și disconfortant, medicii recomandă pacientelor o serie de măsuri terapeutice pe care le pot lua la domiciliu. Acestea își propun să amelioreze greața, vărsăturile, starea de rău general, astenia, căderea parului sau tulburările de somn. În cazul în care vor fi îndepărtate ambele ovare, cel mai probabil vor apărea probleme ale ciclului menstrual, dacă femeia se află în perioada fertilă. De aceea, tratamentul hormonal recomandat trebuie administrat în vederea reducerii unor astfel de simptome, iar pacienta poate lua și măsuri la domiciliu pentru ameliorarea tulburărilor menstruale.

Caseta 25. Cisplatinum și carboplatinum

Cisplatina și carboplatina sunt compuși capabili să acționeze la nivelul materialului genetic și să împiedice replicarea ADN-ului celular. Carboplatinum este un analog al cisplatinum, și are un profil toxic mai bun (este mai ușor de suportat). Ambele sunt medicamente nefrotoxice, iar capacitatea lor de a leza rinichiul este cu atât mai mare cu cât se administrează concomitent cu alte substanțe cu astfel de efecte, cum ar fi antibioticele. Sunt contraindicate pacientelor cu hipersensibilitate, cu insuficiență renală preexistentă, cu probleme ale auzului sau cu mielosupresie.

Neurotoxicitatea și ototoxicitatea sunt alte două importante reacții, care uneori determină sistarea administrării acestor compuși, cisplatina fiind mult mai periculoasă, din aceste puncte de vedere. Trebuie precizat faptul că cisplatina este un compus cu un ridicat efect proemetogen, din acest motiv terapia antiemetică trebuie instituită profilactic cu un compus specific (ondasentronum, granisetronum). În vederea diminuării riscului nefrotoxic, pacientele aflate în tratament cu cisplatină trebuie să fie foarte bine hidratate. Paclitaxelul este un compus a cărui mielotoxicitate este crescută prin coadministrarea cu cisplatinum. Este contraindicat pacientelor cu neuropatie periferică, cu afecțiuni cardiace severe și celor cu supresie de măduvă hematoformatoare. Printre cele mai frecvente reacții secundare ale acestuia se numără: alopecia, neuropatia, mialgiile, artralgiile, aritmiile cardiace.

Caseta 26. Alte chimiostatice care pot fi administrate pacientelor cu cancer de ovar, adesea pentru tratarea recurențelor, sunt:

- **Ciclofosfamidum:** este un agent alchilant utilizat atât în cancerul de ovar, cât și în leucemii, cancere pulmonare, limfom non-Hodgkin, cancer de sân. Se poate administra intravenos sau oral, în funcție de cât este de extins cancerul;
- **Doxorubicinum:** este un chimiostatic care interferează cu sinteza acizilor nucleici. Este un compus care interacționează cu multe alte medicamente, cum ar fi fenitoinum și digoxinum (cărora le crește nivelul plasmatic), cu fenobarbitalum. Administrarea ciclosporinelor pe durata tratamentului cu doxorubicinum poate fi deosebit de periculoasă, deoarece poate declanșa convulsii sau poate induce chiar coma. Un astfel de medicament este contraindicat pacientelor cu afecțiuni cardiace, cardiomiopatii sau cu afectări (de orice natura) a funcției hepatice;
- **Gemcitabinum:** este un compus antineoplazic recomandat în special pacientelor cu cancer ovarian avansat sau care a reapărut la cel puțin 6 luni de la finalizarea tratamentului chimioterapic standard (cu carboplatină și paclitaxel). Se recomandă administrarea sa în combinație cu carboplatinum, aceasta fiind indicată pentru administrare la 1 zi după gemcitabinum;
- **Topotecanum:** este un agent antineoplazic care inhibă creșterea și proliferarea celulară, interferând cu materialul genetic al celulei. Se recomandă inițierea tratamentului cu topotecanum plecând de la doze cât mai mici, acestea fiind ulterior crescute. Este important de precizat că, dacă este administrat concomitent cu alți agenți antineoplazici, riscul de neutropenie și trombocitopenie este mult mai crescut. Efectele secundare includ dermatita, grețuri, vărsături.

C.2.7.7.2.1 Scheme, preparate și regime chimioterapeutice în Cancerul Ovarian

Notă! Numărul ciclurilor curei chimioterapice poate varia în funcție de evoluția nefavorabilă a procesului tumoral (mai multe cure), frecvența și severitatea reacțiilor adverse (mai puține cure), ultima cauză poate mări și intervalul între cicluri sau chiar suspendarea chimioterapiei.

Caseta 27. Scheme, chimioterapia combinată a cancerului ovarian, bolii recidivante și metastatice

Protocoale de chimioterapie combinată:

- **TC:** Paclitaxelum 175 mg/m² i.v. 1 zi; Carboplatinum AUC 6 i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.
- **TP:** Paclitaxelum 175 mg/m² i.v. 1 zi; Cisplatinum 75 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.
- **PC:** Paclitaxelum 80 mg/m² i.v. 1, 8, 15 zi; Carboplatinum AUC 6 1 zi; fiecare 3 săptămâni.
- **DP:** Docetaxelum 75 mg/m² i.v. 1 zi; Cisplatinum 75 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.
- **TPip:** Paclitaxelum 135 mg/m² i.v. 1 zi; Cisplatinum 75 mg/m² i.perit. 2 zi; Paclitaxelum 60 mg/m² i.perit. 8 zi; fiecare 3 săptămâni.
- **GP:** Gemcitabinum 1000 mg/m² i.v. 1, 8 zi; Cisplatinum 75-100 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 4 săptămâni.
- **CD:** Carboplatinum AUC 5-6 i.v. 1 zi; Docetaxelum 60-75 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.
- **VP:** Vinorelbinum 25 mg/m² i.v. 1, 8 zi; Cisplatinum 75 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.
- **IP:** Irinotecanum 60 mg/m² i.v. 1, 8, 15 zi; Cisplatinum 60 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 4 săptămâni.
- **CA:** Carboplatinum AUC 5-6 i.v. 1 zi; Doxorubicinum 40-50 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.
- **CAPOX:** Oxaliplatinum 130 mg/m² i.v. 1 zi; Capecitabinum 2000 mg/m² p.o. 1-14 zi; fiecare 3 săptămâni.
- **IM:** Irinotecanum 140 mg/m² i.v. 1 zi; Mitomycinum C 7 mg /m² i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.
- **CAP:** Cyclophosphamidum 500 mg/m² i.v. 1 zi; Doxorubicinum 50 mg/m² i.v. 1 zi; Cisplatinum 50 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.
- **CC:** Carboplatinum AUC 6 i.v. 1zi; Cyclophosphamidum 600 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.
- **DO:** Docetaxelum 75 mg/m² i.v. 1 zi; Oxaliplatinum 100 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.
- **PI:** Cisplatinum 60 mg/m² i.v. 1 zi; Ifosfamidum 4000 mg/m² + Uromitexanum 4000 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.
- **CP:** Cisplatinum 100 mg/m² i.v. 1 zi; Cyclophosphamidum 750 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.
- **Bevacizumabum** 7,5-15 mg/kg i.v. fiecare 3 săptămâni pe fon de chimioterapie și în calitate de mentenanță.

Monochimioterapie:

- **Carboplatinum** AUC 6-7,5 i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.
- **Paclitaxelum** 80 mg/m² i.v. 1, 8, 15 zi; fiecare 3 săptămâni.
- **Gemcitabinum** 1000 mg/m² i.v. 1, 8, 15 zi; fiecare 4 săptămâni.
- **Topotecanum** 1,5 mg/m² i.v. 1-5 zi; fiecare 3 săptămâni.
- **Doxorubicinum liposome** 50 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 4 săptămâni.
- **Docetaxelum** 75 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.
- **Vinorelbinum** 25 mg/m² i.v. 1, 8 zi; fiecare 3 săptămâni.
- **Doxorubicinum** 50-60 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3 săptămâni.

- **Etoposidum** 100 mg per os 1-10zi; fiecare 3 săptămâni.

Hormonoterapie:

- **Tamoxifenum** 40 mg zilnic.
- **Anastrozolum** 1 mg zilnic.
- **Letrozolum** 2,5 mg zilnic.

Megestrol acetate 160 mg zilnic.

C.2.7.7.2.2 Scheme, preparate și regime chimioterapeutice în Tumori germinogene ovariene
Caseta 28. Scheme, preparate și regime chimioterapice în tumori germinogene ovariene

Tumori germinogene

Protocoale de chimioterapie combinată:

EP: Cisplatinum 20mg/m² i.v. 1-5zi; Etoposidum 100mg/m² i.v. 1-5zi; fiecare 3 săpt.

BEP: Cisplatinum 20mg/m² i.v. 1-5zi; Etoposidum 100mg/m² i.v. 1-5zi;

Bleomycinum 15mg/m² i.v. 1, 3, 5zi; fiecare 3 săpt.

PEI: Cisplatinum 20mg/m² i.v. 1-5zi; Etoposidum 100mg/m² i.v. 1-5zi;

Ifosfamidum 1000mg/m² i.v. + Uromitexanum 1000mg/m² i.v. 1-5zi; fiecare 3 săpt.

VAB-6: Vinblastinum 6mg/m² i.v. 1zi; Cyclophosphamidum 600mg/m² i.v. 1zi;

Bleomycinum 15mg/m² i.v. 1-4zi; Cisplatinum 100mg/m² i.v. 4zi; fiecare 3 săpt.

PVB: Vinblastinum 3mg/m² i.v. 1, 2zi; Bleomycinum 10mg/m² i.v. 1-3zi;

Cisplatinum 100mg/m² i.v. 4zi; fiecare 3 săpt.

VeIP: Vinblastinum 0,11mg/kg i.v. 1, 2zi; Ifosfamidum 1200mg/m² i.v. +

Uromitexanum 1200mg/m² i.v. 1-5zi; Cisplatinum 20mg/m² i.v. 1-5zi; fiecare 3 săpt.

ACE: Doxorubicinum 40mg/m² i.v. 1zi; Cyclophosphamidum 600mg/m² i.v. 1zi;

Etoposidum 100mg/m² i.v. 1-5zi; fiecare 3 săpt.

VI: Etoposidum 100mg/m² i.v. 1-3zi; Ifosfamidum 1500mg/m² i.v. +

Uromitexan 1500mg/m² i.v. 1-5zi; fiecare 3 săpt.

TIP: Paclitaxelum 135-175mg/m² i.v. 1zi; Cisplatinum 25mg/m² i.v. 2-5zi;

Ifosfamidum 1500mg/m² + Uromitexanum 500mg/m² i.v. 1-5zi; fiecare 3-4 săpt.

Tumori stromale Pot fi aplicate protocoalele **BEP, PVB, CAP, CP, EP, TP, TC**

Caseta 29. Tratamentul medicamentos al simptomelor și efectelor secundare ale chimiostaticeilor.

Acesta include:

- Antiemetice;
- Protectoare gastrice;
- Antihistaminice: blocante ale receptorilor de histamină (un mediator al inflamației și alergiilor) ar trebui administrate în special pacientelor aflate în tratament cu paclitaxel.

De reținut!

Chimiostaticele, agenții alchilanți și agenții antineoplazici sunt substanțe care acționează fără specificitate, asupra tuturor celulelor cu rată rapidă de multiplicare, inclusiv asupra celulelor care tapetează lumenul tubului digestiv, celulele foliculului pilos, celulele măduvei hematogene. Din acest motiv reacțiile adverse asociate tratamentului anticanceros sunt atât de numeroase.

Ele includ: tulburări gastrointestinale, gastrite, căderea parului, pancitopenie (anemie, trombocitopenie, leucopenie). Pacientele sunt sfătuite să fie atente la recomandările pe care medicul curant le face cu privire la modalitățile de ameliorarea a acestor efecte. În general, stilul de viață trebuie schimbat astfel, încât organismul să primească suficientă odihnă, somn, dar și suficienți nutrienți, vitamine și minerale. Exercițiul fizic moderat este și el recomandat, ca factor de ameliorare atât a stării fizice, cât și stării psihice.

C.2.7.7.3 Tratamentul la domiciliu

Recomandările specialiștilor incluse în această rubrică se adresează în prioritate pacienților care se află deja în tratament acancerului de ovar, iar simptomele și disconfortul asociat terapiei se menține. Există o serie de măsuri care pot fi luate de către pacientă, la domiciliu, în vederea reducerii acestui disconfort.

De reținut!

Dacă medicul deja v-a recomandat anumite medicamente pentru tratarea reacțiilor adverse ale chimioterapiei sau ale chirurgiei, specialiștii insistă ca acestea să fie urmate corespunzător. Dacă există neplăceri suplimentare, ele trebuie discutate cu medicul curant, tratamentul simptomatic nu trebuie abandonat fără ca medicul să fie informat anterior.

Caseta 30. *Tratamentul la domiciliu al grețurilor și vărsăturilor*

Este orientat spre combaterea semnelor de dehidratare și eventualelor dezechilibre hidroelectrolitice: senzația de gură uscată, uscăciunea mucoaselor în general (conjunctivală, vaginală), saliva vâscoasă, jet urinar slab, micțiuni puține.

Deshidratarea este o stare care poate apărea în urma vărsăturilor abundente, prin care se pierd electroliți foarte importanți pentru organism, dar și prin diaree. Chimioterapicele sunt recunoscute pentru capacitatea lor de a determina grețuri și vărsături.

Pentru înlăturarea acestor efecte negative, la pacientele aflate în tratament chimioterapeutic, sunt indicate preparate din grupul antiemetice.

Caseta 31. *Tratamentul la domiciliu al diareei*

Presupune păstrarea unui interval liber după scaunele diareice, astfel încât stomacul să se poată recupera și să își poată re-îndeplini în mod normal funcțiile. Regimul trebuie să fie adecvat, iar pacienta trebuie să fie atentă la semnele deshidratării, dacă diareea survine pe un teren caracterizat deja de dezechilibre hidroelectrolitice.

Caseta 32. *Tratamentul la domiciliu al constipației*

Recomandările includ consumarea unor cantități crescute de lichide și îmbogățirea dietei cu legume și fructe proaspete, dar și cu cereale integrale, surse de fibre care pot normaliza tranzitul intestinal. Pacientele nu sunt sfătuite să își autoadministreze laxative fără recomandarea medicului.

Caseta 33. *Tratamentul tulburărilor de somn*

În cazul în care apar astfel de tulburări, cel mai bine ar fi ca pacienta să încerce să își impună un anumit orar de somn: să se culce la ore regulate, să doarmă cel puțin 8 ore pe noapte, să încerce să evite somnul pe timpul zilei și să facă multă mișcare ziua.

Caseta 34. *Tratamentul asteniei*

Odihna este esențială pentru pacientele cu cancer, deoarece în timpul de odihnă organismul încearcă să își revină, să își reîncarce "bateriile", pentru a putea funcționa la parametri cât mai apropiați de cei optimi. Dieta potrivită, dar și terapii anti-stres pot fi doi aliați foarte importanți în lupta organismului împotriva asteniei și oboselii cronice.

Caseta 35. *Tratamentul tulburărilor de micțiune*

Astfel de tulburări pot fi cauzate atât de cancer (prin iritarea vezicală sau prin efectul de compresiune a tumorii ovariene pe vezică), cât și de tratament. Recomandări utile în vederea atenuării unor astfel de probleme sunt reprezentate de eliminarea băuturilor cafeinizate (fie că este vorba de cafea, sucuri carbogazoase, ceaiuri) și încercarea de realizare a unui program strict, prin care pacienta să își impună să se duca la toaletă o dată la fiecare 3-4 ore, indiferent cât de des simte nevoia.

Caseta 36. Tratamentul bufeurilor

Bufeurile apar mai ales dacă în urma tratamentului chirurgical au fost excizate ambele ovare. În vederea ameliorării bufeurilor, câteva sfaturi utile includ consumarea băuturilor reci în locul celor calde (chiar și cele gen lapte, cafea, ciocolată, ceai), limitarea consumului de cafea (și a băuturilor cafeinizate, în general), dar și a alcoolului și evitarea factorilor de stres.

Caseta 37. Tratamentul alopeciei

Alopecia este unul din efectele inevitabile pentru foarte multe din chimiostatice, foliculii piloși fiind adesea afectați de acest tip de tratament. Alopecia indusă de chimioterapie este temporară. În vederea diminuării iritației care poate fi resimțită pe scalp, sunt recomandate șampoane naturiste, dermato-cosmetice sau cele destinate bebelușilor.

C.2.7.7.4 Alte tipuri de tratament

Cancerul ovarian se tratează în scop curativ exclusiv prin mijloace medicale de specialitate. Simptomele, atât cele induse de neoplazie în sine, cât și cele rezultate în urma chimioterapiei, pot fi ameliorate atât prin medicamente, cât și prin terapii complementare. O mare parte din paciente acceptă astfel de tratamente, preferând medicamentele, deoarece oferă o alternativă la clasicele substanțe farmacologice, de care regimul terapeutic dispune.

Însă, terapiile alternative nu sunt incluse în tratamentul standard al cancerului ovarian și acestea nici nu își propun să îl înlocuiască sau să îl suplinească. Pacientele sunt sfătuite să discute cu medicul curant înainte de a încerca una din metodele propuse, acestuia îi revinedecizia în ce măsură un astfel de tratament poate interfera cu îngrijirea de bază pe care pacienta o primește.

Caseta 38. Alternativele terapeutice pentru ameliorarea simptomelor includ:

- Acupunctura: este o tehnică alternativă de tratament, cu originile în China. Este recomandată de secole, fiind considerată foarte eficientă în combaterea durerilor. Principiile acupuncturii includ restabilirea fluxului corect al energiei vieții prin organism. Această energie curge pe anumite meridiane, iar boala este cea care interferează cu scurgerea normală. Aplicând ace exact pe aceste meridiane, care pot fi ulterior stimulate energetic, dispar blocajele energetic, iar durerea se ameliorează;
- Meditație: este tehnica prin care pacienta va fi învățată să își concentreze atenția asupra atingerii unei stări de bine, atât fizic cât și psihic. Se poate atinge o stare de calm și relaxare, iar durerea, stresul și anxietatea se vor reduce;
- Biofeedback: este metoda prin care mintea este antrenată astfel, încât să controleze funcțiile organismului (cele pe care creierul le reglează în mod automat, prin sistemul vegetativ);
- Yoga: peste tehnica prin care pacienta încearcă să combine meditația și exercițiile fizice pentru ameliorarea tonusului fizic și pentru revigorarea spiritului;
- Vizualizarea: presupune concentrarea atenției pe organul sau pe zona dureroasă;
- Suplimentarea cu vitamine a regimului alimentar;
- Tratamentul naturist cu plante: avantajele plantelor sunt nenumărate, de aceea ele au fost incluse în terapiile alternative. Fie că este vorba de ceaiuri, suplimente nutriționale sau capsule, plantele devin treptat, din ce în ce mai des folosite. Este foarte important ca medicul să știe care sunt suplimentele pe care pacienta le ia, deoarece unele pot fi periculoase pentru starea în care se află o femeie cu cancer de ovar, al cărui sistem excretor trebuie să epureze atât chimiostaticele, cât și aceste produse naturiste.

De reținut!

Combinarea tratamentului medical standard, convențional și a tratamentului complementar

se regăsește de cele mai multe ori în medicina integrativă, care își propune să obțină maximul din cele două metode terapeutice, astfel încât beneficiile pentru pacient să fie mai numeroase decât dacă aceste metode ar fi aplicate individual.

C.2.7.7.5 Tratamentul paliativ

Caseta 39. Tratamentul paliativ

Reprezintă o etapă foarte importantă în terapia tuturor cancerelor, mai ales a celor în stadii terminale. Dacă neoplazia se agravează, iar simptomele afectează grav viața pacientei, ar trebui ca un astfel de tratament să constituie de fapt baza terapeutică. El este recomandat în special pacienților care nu mai au șanse de vindecare și își propune să crească mai ales calitatea vieții, dar să și amelioreze tonusul psihic al pacientei. Există diferențe între tratamentul curativ și tratamentul paliativ, în special în ceea ce privește scopurile fiecăruia în parte, inclusive și modalitățile terapeutice. Uneori tratamentul paliativ poate fi adăugat la schemele terapeutice încă din perioada în care se încearcă vindecarea neoplaziei.

Chiar și unele tratamente mai agresive sunt considerate ca fiind tot în cadrul terapiei paliative, anume radioterapia și chimioterapia, când deja scopul acestora s-a modificat, datorită evoluției bolii, din curativ, în cel de suport sau simptomatic. În ultimă instanță medicul nu mai recomandă chimioterapie în speranța că acestea vor putea vindeca de fapt cancerul, ci în speranța că vor ameliora simptomele, vor reduce durerile și vor spori în ansamblu, confortul pacientei.

Pe lângă ameliorarea stării fizice, tratamentul paliativ poate să îmbunătățească și starea emoțională și spirituală a pacientei. Prin discuții cu personalul specializat în acordarea unor astfel de îngrijiri pacienta poate face față mai bine tuturor acestor sentimente cu care trebuie să se confrunte. Diagnosticul de cancer, indiferent de prognosticul pe care acesta îl are, poate afecta starea emotivă a pacientei. Prin consultarea unui specialist, astfel de stări vor fi în timp depășite.

În cazul în care pacienta dorește să afle mai multe despre terapia paliativă, este sfătuită să își întrebe medicul, pentru a primi informații, recomandări, inclusiv și la posibilitatea de a primi îngrijiri în centru specializat.

C. 2.7.8 Evoluția

Caseta 40. Evoluția

Cancerul de ovar este o neoplazie adesea agresivă. Agresivitatea este cauzată de faptul că mult timp evoluează asimptomatic, iar pacienta, chiar dacă este vigilentă, nu se poate plânge de nimic. Nu apar modificări ale stării de sănătate decât atunci când multe din opțiunile terapeutice sunt deja depășite. Din acest motiv există posibilitatea reală că în ciuda celor mai agresive tratamente, cancerul să reapară.

Este vorba atât de cancerul de ovar, cât și de alte neoplazii, induse de tratamentul chimiosstatic.

Recurența cancerului ovarian este ridicată: chiar și în absența vreunui semn sugestiv de cancer, acesta reapare la 30- 50% dintre paciente în următorii 5 ani post- tratament. Cu cât recurențele apar mai precoce, cu atât se consideră șansele ca respectivul cancer să răspundă la tratament sunt mai mici. Cele mai puține șanse de supraviețuire, datorită faptului că neoplazia nu mai răspunde la tratament, le au femeile care sunt re-diagnosticate cu cancer de ovar în primele 6 luni de la finalizarea schemelor terapeutice. În încercarea de a induce o nouă remitere a bolii, vor fi încercate alte combinații de chimioterapie, aceasta fiind singura metodă terapeutică ce mai poate fi administrată pacienților.

După tratamentul inițial al cancerului de ovar, care include tratamentul chirurgical și Chimioterapia, pacientele nu trebuie să ignore nici importanța celorlalte controale și nici a altor recomandări terapeutice adjuvante. Chiar și pe parcursul tratamentului, pacienta va putea să se simtă speriată, iar efectele secundare, în special ale chimiosstaticelor o pot face să dorească să încheie un astfel de tratament.

Lupta împotriva cancerului nu trebuie abandonată, este foarte important ca pacienta să ia o atitudine combativă, astfel încât să poată trece peste greutățile ce vor urma. Există numeroase tratamente care pot ameliora reacțiile adverse ale chimioterapiei, acestea

propunându-și să amelioreze semnificativ calitatea vieții pacientei. În cazul în care astfel de simptome sunt foarte pronunțate, se recomandă ca pacienta să comunice medicului, pentru a fi luată decizia în vederea modificării schemelor terapeutice cu privire la administrarea unui tratament de ameliorare a stării generale.

C. 2.7.9 Supravegherea

Caseta 41. Supravegherea

Medicul ginecolog, sau medicul oncolog, în grija căruia pacienta se va găsi, vor programa periodic controale medicale, de obicei la fiecare 3 luni în primii 2 ani de la finalizarea terapiei complete, ulterior la 6 luni și, în final, controale anuale. Scopul acestora este evaluarea dezvoltării cancerului, detectarea din timp a altor zone afectate și aprecierea modului în care organismul își revine după terapia antineoplazică.

Controalele periodice vor include:

- Examen fizic general, completat prin realizarea radiografiilor pulmonare, abdomino-pelvine;
- Determinarea nivelului de antigen CA 125, în vederea diagnosticării recurențelor;
- Realizarea de tomografii computerizate (CT) și rezonanțe magnetice nucleare (RMN), care pot surprinde măriri de ganglioni, eventuale însămânțări neoplazice la distanță, metastaze sau alte tumori.

C. 2.7.10 Prognosticul

Caseta 42. Prognosticul

Cancerul de ovar are cel mai sumbru prognostic dintre toate cancerurile sferei genitale (supraviețuirea oncologică la 5 ani este de 15-40%). Tumorile border-line (LMP), diagnosticate și extirpate în timp util sunt perfect curabile (supraviețuire 100%).

În ceea ce privește tumorile maligne epiteliale (adenocarcinoamele) factorii de prognostic sunt: volumul rezidual, gradul de malignitate, stadializarea clinică FIGO, tipul histologic, extensivitatea extraovariană. Combaterea cancerului de ovar și creșterea șanselor de supraviețuire nu se face decât prin măsuri de depistare precoce a grupelor de mare risc după vârsta de 30 ani (femei care în antecedentele heredo-colaterale prezintă cancer genital sau mamar pe linie maternă, femei fără sarcini, cu tumori benigne în antecedente, cu patologii endocrină sau cu alte neoplazii).

La aceste grupe, examenul clinic anual, ecografia de înaltă rezoluție asociată cu doppler color și power doppler, puncția eco-ghidată, dozarea markerilor tumorali (CA 125, CA 19-9, oncogena BRCA-1 de pe cromozomul 17 q), pelviscopia ar permite o depistare precoce, o reducere a morbidității și a mortalității prin cancerul de ovar.

Prognosticul pacientelor, apreciat prin supraviețuirea la 5 ani variază în funcție de stadiul în care a fost surprins cancerul la momentul diagnosticului:

Stadiul I: 73%

Stadiul II: 45%

Stadiul III: 21%

Stadiul IV: sub 5%

D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

D.1. Instituțiile de AMP	Personal:
	<ul style="list-style-type: none"> • medic de familie • asistenta medicului de familie
	Aparate, utilaj:
	<ul style="list-style-type: none"> • set ginecologic de unica folosință pentru citologie • fotoliu ginecologic

	<p>Medicamente: Preparate pentru tratament simptomatic ✓ analgezice neopioide: (metamizoli natrium, acidum acetilsalicylicum, paracetamolum, aminofenazonum, propifenazonum); ✓ analgezice opioide: (morphinum, tramadolum, codeinum, pentazocinum, trimeperidinum); ✓ antispastice (mebeverinum, drotaverinum, alverinum, pitofenonum, papaverinum) ✓ antiemetice (Metoclopramidum, Granisetronum, Dolasetronum, Palonosetronum) etc.</p>
<p>D.2. Secțiile și instituțiile consultativ-diagnostice</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic ginecolog • medic de laborator • medic morfopatolog • medic citolog • medic endoscopist • medic imagist • asistente medicale • laborant
	<p>Aparate, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • set ginecologic de unica folosință și periută pentru citologie • fotoliu ginecologic • cabinet imagistic/USG
	<p>Medicamente: Preparate pentru tratament simptomatic ✓ analgezice ✓ spasmolitice ✓ antiemetice etc.</p>
<p>D.3. Secțiile de profil general ale spitalelor raionale, municipale</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic ginecolog • medic imagist • medic endoscopist • medic morfopatolog • medic citolog • medic de laborator • asistente medicale • felcer laborant
	<p>Aparate, utilaj: aparate sau acces pentru efectuarea examinărilor și procedurilor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ginecologic de unica folosință pentru citologie • fotoliu ginecologic • cabinet imagistic/USG
	<p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Set medicamentos pentru asistența perioperatorie în efectuarea intervențiilor chirurgicale paliative, urgente • Set pentru asistența perioperatorie în efectuarea intervențiilor chirurgicale urgente <p>Preparate pentru tratament simptomatic ✓ analgezice ✓ spasmolitice</p>

	<ul style="list-style-type: none"> ✓ antiemetice ✓ antibiotice etc.
D.4. Secțiile specializate (nivel republican specializat):	Personal: <ul style="list-style-type: none"> • medici oncoginecologi • medici radioterapeuți • medici oculogi medicali (chimioterapeuți) • medici de laborator • medici morfopatologi • medici imagiști • medici endoscopiști • asistente medicale • medici specialiști în diagnostic funcțional
	Aparate, utilaj: aparate sau acces pentru efectuarea examinărilor și procedurilor: Set de aparate și utilaj pentru asistența perioperatorie în efectuarea intervențiilor chirurgicale radicale, paliative, combinate, urgente, seriate, reconstructive laparotomice/laparoscopice <ul style="list-style-type: none"> • cabinet endoscopic • cabinet imagistic/USG și USG transrectală/TC a organelor cavității abdominale cu contrast, spațiului retroperitoneal/renograma radionuclidă/urografia intravenoasă etc. • laborator anatomie patologică • tonometru • fonendoscop • electrocardiograf • spirometru
	Medicamente: Set medicamentos pentru asistența perioperatorie în efectuarea intervențiilor chirurgicale radicale, paliative, combinate, urgente, seriate Preparate pentru tratament simptomatic: <ul style="list-style-type: none"> ✓ analgezice ✓ spasmolitice ✓ antiemetice etc. Preparate pentru PChT: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Cisplatinum ✓ Doxorubicinum ✓ Cyclophosphanum

E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

No	Scopul protocolului	Măsurarea atingerii scopului	Metoda de calcul a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	A spori depistarea precoce a cancerului ovarian	1.1. Ponderea pacienților cu cancerul ovarian depistat în stadiile neavansate/precoce (stadiile I și II). (în %)	Numărul pacienților cu cancerul ovarian depistat în stadiile neavansate/precoce (stadiile I și II) pe parcursul ultimului an.	Numărul pacienților cu cancerul ovarian depistat în stadiile III și IV pe parcursul ultimului an.

No	Scopul protocolului	Măsurarea atingerii scopului	Metoda de calcul a indicatorului	
			Numărător	Numitor
2.	A majora operabilitatea cancerului ovarian	2.1. Ponderea pacienților cu cancerul ovarian la care s-au efectuat intervenții chirurgicale radicale. (în %)	Numărul pacienților cu cancerul ovarian la care s-au efectuat intervenții chirurgicale radicale pe parcursul ultimului an.	Numărul pacienților cu cancerul ovarian la care s-au efectuat intervenții chirurgicale paliative pe parcursul ultimului an.
3.	A îmbunătăți rezultatele tratamentul radical al pacientelor cu cancerul ovarian	3.1. Ponderea pacienților tratați radical de cancerul ovarian ce supraviețuiesc cu și fără progresarea maladiei canceroase perioada de 5 ani după tratament. (în %)	Numărul pacientelor tratați radical de cancerul ovarian ce supraviețuiesc cu și fără progresarea maladiei canceroase perioada de 5 ani după tratament.	Numărul pacientelor tratați radical de cancerul ovarian ce au decedat din cauza progresării maladiei canceroase în primii 5 ani după tratament.
4.	A îmbunătăți rezultatele tratamentul paliativ al pacientelor cu cancerul ovarian	4.1. Ponderea pacientelor tratați paliativ de cancerul ovarian ce supraviețuiesc diferite perioade de timp după tratament. (în %)	Numărul pacientelor tratați paliativ de cancerul ovarian ce supraviețuiesc diferite perioade de timp după tratament.	Numărul pacientelor tratați paliativ de cancerul ovarian ce au decedat în diferite perioade de timp după tratament.
5.	A îmbunătăți rezultatele tratamentul radical și paliativ al pacientelor cu cancerul ovarian	5.1. Prevalența /Proporția pacienților ce sunt în viață cu diagnosticul de cancerul ovarian la 100 000 populație (în %)	Numărul pacientelor cu diagnosticul de cancerul ovarian ce sunt în viață la sfârșitul anului de studiu.	Numărul populației Republicii Moldova.

GHIDUL PACIENTEI CU CANCER OVARIAN

Date statistice

- Cancerul ovarian alcătuiește aproximativ 4% din toate patologiile maligne feminine. Riscul unei femei de a face un cancer ovarian este de 1: 71. Această maladie se dezvoltă, de regulă, la femeile peste 55 ani. Cca. **7000 femei** diagnosticate anual;
- **4300 femei** decedează anual, adică 12 femei zilnic;
- **1/50 (2%)** este probabilitatea unei femei de a face cancer ovarian pe parcursul vieții;
- **46%** constituie supraviețuirea la **5 ani** din cauza diagnosticului tardiv;

În Republica Moldova incidența cancerului ovarian este:

- **în 2015 - 142** de paciente primare cu cancer ovarian sau 7,7‰;
- **în 2016 - 173** de paciente sau 9,4‰;
- **în 2017 - 187** de paciente primare sau 10,1‰;
- **în 2018 - 208** paciente sau 11,3‰;
- **în 2019 - 160** paciente sau 8,6‰.

În anul 2019 **din totalul de 160 paciente cu cancer ovarian**

- stadiul I au fost diagnosticate 23 paciente (14,4%);
- stadiul II- 6 paciente (3,7%);
- stadiul III- 86 paciente (53,7%);
- stadiul IV- 35 paciente (21,8%);
- fără stadiu- 10 paciente (6,2%).

Supraviețuirea la 5 ani a constituit 40,9% (379 cazuri).

Simptomatologie

Simptoamele cancerului ovarian sunt nespecifice, mimând dereglări ai intestinului sau ale vezicii urinare, iar înrăutățirea acestor dereglări poate sugera o suspiciune la cancer ovarian. Odată cu avansarea procesului se pot înregistra simptome:

- Senzații de presiune, plenitudine, edemație, barbotare în abdomen;
- Urgențe urinare;
- Dureri și disconfort în regiunea pelvisului;
- Indigestie persistentă, meteorism, greață;
- Diaree, constipație;
- Pierderea apetitului și saturarea rapidă cu alimente;
- Creșterea în volum a abdomenului;
- Dureri în regiunea lombară.

Profilaxie

Mai mulți factori pot reduce riscul apariției cancerului ovarian: contraceptivele orale, gravitatea și alăptarea la sân, ligaturarea tubală și histerectomia, înlăturarea ovarelor cu scop profilactic în cazul prezenței la femeie a testului pozitiv la mutația BRCA.

În mod clasic, se consideră că malignitățile ovariene au origine în celulele din seroasa ovarului. Totuși, unii autori sugerează și alte origini ale acestui cancer. Cauzele exacte ale cancerului ovarian rămân deocamdată insuficient cunoscute. Deși unele femei au cazuri de cancer ovarian în familie, factorul genetic nu este constant asociat cu apariția cancerului ovarian. Se pare că doar 10-20% dintre paciente au un istoric familial pozitiv de cancer de ovar. Specialiștii aproximează că 2 din 100 femei au risc de a dezvolta cancer de ovar pe durata vieții. Acest risc crește însă la 5 din 100 dacă există istoric pozitiv (un caz) și la 7 din 100 dacă există mai mult de două cazuri de cancer ovarian în familie. Însă dacă pacienta are o

rudă de gradul întâi cu cancer ovarian (indiferent că este vorba de mamă, fiică, soră), riscul de apariție a cancerului este între 25- 50%.

Femeile care moștenesc o mutație genetică în genele BRCA1 și BRCA2 au un risc mult mai crescut de apariție a cancerului ovarian și mamar. Pacientele cu mutații în gena BRCA1 au un risc de 20- 60% de a face cancer, în timp ce pacientele cu mutație pe gena BRCA2 au un risc de 10- 35%. Am putea accentua faptul că mai puțin de 5% din femeile din populația generală au o predispoziție ereditară pentru cancerul ovarian.

Pe lângă factorii genetici, există și alți factori care influențează riscul de apariție a cancerului de ovar, printre care:

- Infertilitatea;
- Nuliparitatea;
- Neutilizarea unei metode contraceptive hormonale.

Factorii reproductivi par a fi importanți, deoarece s-a observat că femeile care au avut o sarcină, au un risc de 50% mai scăzut de a face cancer de ovar comparativ cu femeile nulipare (care nu au avut o sarcină). Sarcinile multiple oferă un rol protector suplimentar. De asemenea, utilizarea contraceptivelor orale poate să micșoreze semnificativ riscul de apariție a cancerului de ovar. Influența acestor factori și importanța lor susține teoria conform căreia riscul de apariție a cancerului ovarian este corelat cu ovulația și orice stimul care suprimă ciclul ovulator pare a avea un rol protector. Cancerul de ovar apare și în cadrul unui sindrom genetic, numit Lynch II sau cancerul colorectal nonpolipos ereditar. Astfel de afecțiuni au agregare familială, iar membrii au un risc crescut de apariție a mai multor neoplazii, printre care: cancer colorectal, endometrial, gastric, de intestin subțire, de sân, de pancreas și de ovar.

De reținut!

În cazul în care aveți un istoric familial de cancere multiple, în special de colon și sân, ar fi bine să discutați cu medicul o posibilă investigație a profilului genetic pentru a se stabili dacă există mutații ale genelor BRCA1 sau 2. În cazul în care astfel de mutații sunt prezente, veți putea fi inclusă în programe de screening pentru diagnosticarea rapidă, precoce a unui eventual cancer. Prognosticul cancerului, inclusive și al celui de ovar, este cu atât mai favorabil, cu cât afecțiunea este diagnosticată mai timpuriu.

Tratament

- Chirurgical;
- Combinat (chimioterapie);

Tratamentul antineoplazic poate fi stresant atât din punct de vedere fizic, cât și din punct de vedere psihic și emoțional. Pacientele nu trebuie să facă față doar efectelor sale neplăcute de ordin fizic, dar trebuie să aibă și tăria să îl suporte timp de mai multe luni de zile. În plus, vestea că neoplazia a reapărut poate distruge chiar și cel mai motivat și optimist pacient. Specialiștii sunt de părere că pacientele care se confruntă cu o astfel de situație ar trebui să nu fie lăsate singure și nici să nu se izoleze de cei dragi.

Discuțiile ajută foarte mult, chiar dacă la început pacientei îi vine mai greu să creadă. Suportul familiei și al prietenilor poate avea un important rol și poate ajuta pacienta în a-și recâștiga încrederea. Nici apelarea la psiholog nu trebuie ignorată. Sfaturile acestuia sunt utile, prin recomandarea tehnicilor de relaxare care ameliorează stresul și anxietatea pacientei.

În această perioadă, cel mai probabil, percepția pacientei despre corpul său se va modifica, fapt resimțit ca foarte stresant mai ales de femeile tinere. Chimioterapia are aspecte neplăcute, însă este necesară, deoarece un tratament mai eficient încă nu este cunoscut. De aceea, specialiștii sunt de părere că pacienta ar trebui să discute despre toate aceste modificări de imagini cu partenerul său și cu medicul personal.

Este foarte important de precizat că nu toate tratamentele împotriva cancerului cauzează durere. În situația în care a apărut durerea, cel mai potrivit este că pacienta să îi comunice acest lucru medicului, astfel încât să poată primi un tratament adecvat. Durerea în cancer (fie că este indusă de tratament, ca reacție secundară, fie că este generată de cancer în sine), are anumite particularități, care o fac rezistentă, de cele mai multe ori, la tratamentul analgezic clasic, cel de intensitate moderată. Adesea, pacienții cu cancer primesc o clasă

aparte de analgezice, din clasa opioidelor, care sunt de fapt, cele mai puternice substanțe pentru oprirea durerii pe care medicii le au la îndemână. De fapt, opioidele nu interferă cu senzația dureroasă primară, ci ele cresc în principal suportabilitatea la durere. Se poate afirma că pacienta simte durerea, însă aceasta nu o mai deranjează.

Durerea de intensitate medie poate răspunde favorabil și la antiinflamatoare nesteroidiene, în special naproxen și ibuprofen, care au marele avantaj de a se elibera din farmacia fără prescripție medicală. Există și numeroase terapii alternative care pot ameliora durerea, în principal biofeedback-ul. Există și femei care doresc după o anumită perioadă să încheie tratamentul antineoplazic, considerând că riscurile depășesc beneficiile și că de fapt, un astfel de tratament nu face decât să scadă semnificativ calitatea vieții.

Aceasta este o decizie personală, pe care pacienta trebuie să o ia în cunoștință de cauză, doar după ce îi sunt explicate pericolele opririi tratamentului: recurența bolii, continuarea evoluției, apariția metastazelor. Dacă deja metastazele au apărut și pacienta insistă că dorește să își continue viața fără cure de chimioterapie, această decizie trebuie respectată, atât de medic, cât și de familie. Uneori familiei îi vine cel mai greu să accepte această hotărâre.

Prognostic

Supraviețuirea la 5 ani în cazul stadiilor precoce al cancerului cervical este de 93%, deși, doar 20% din cazuri sunt depistate în stadiul I și II. Supraviețuirea generală pentru toate stadiile e de circa 45%. Oricum, prognosticul fiecărui caz este strict individual în dependență de stadiul și particularitățile maladii date.

Cui ne adresăm?

Adresarea pe trepte: medic de familie → ginecolog de sector (sau raional) → CCD Institutul Oncologic.

De sine stătător – direct la CCD Institutul Oncologic.

Anexa Nr.2

Nivelurile de evidență științifică și gradele de recomandare

Nivelurile de evidență	
I	Date ale cel puțin unui studiu(trial) mare randomizat controlat (RCT), de calitate metodologică bună sau meta-analiza unor studii randomizate bine organizate, fără heterogenitate
II	Trialuri randomizate mici sau mari cu suspecție pentru bias (calitate metodologica redusă) sau meta-analiza unor asemenea trialuri sau a altor studii cu heterogenitate demonstrată
III	Studii prospective de cohortă
IV	Studii retrospective de cohortă sau studii de caz-control
V	Studii fără grup de control, rapoarte de cazuri, opinia experților
Gradele de recomandare	
A	Dovezi clare de eficacitate, cu un beneficiu clinic substanțial, foarte recomandat
B	Dovezi clare sau moderate de eficacitate, cu beneficiu clinic limitat, în general recomandabil
C	Dovezi insuficiente pentru eficacitate sau beneficiu clinic, care nu depășesc riscul dezavantajelor (efecte adverse, costuri, etc.), opționale
D	Dovezi moderate contra eficacității sau ale efectului advers, în general nerecomandate
E	Dovezi clare contra eficacității sau ale efectului advers, niciodată recomandat

**FIȘA STANDARDIZATĂ
pentru auditul medical bazat pe criterii în cancerul ovarian**

DATE GENERALE COLECTATE PENTRU PACIENTELE CU CANCER OVARIAN			
1	Numărul fișei pacientului		
2	Data nașterii pacientului	ZZ/LL/AAAA sau 9 = nu se cunoaște	
3	Sexul pacientului		
		1	Femeie
4	Mediul de reședință	1	Urban
		2	Rural
		9	Nu se cunoaște
INTERNARE			
5	Data debutului simptomelor	ZZ/LL/AAAA sau 9 = nu se cunoaște	
6	Instituția medicală unde a fost solicitat ajutorul medical primar	1	AMP
		2	AMU
		3	Secția consultativă
		4	Staționar
		5	Instituție medicală privată
		9	Nu se cunoaște
7.	Data adresării primare după ajutor medical	ZZ/LL/AAAA sau 9 = nu se cunoaște	
8.	Timpul adresării primare după ajutor medical	OO:MM sau 9 = nu se cunoaște	
9.	Data sosirii la spital	ZZ/LL/AAAA	
10.		OO:MM sau 9 = nu se cunoaște	
11.	Departamentul în care s-a făcut internarea	1	Secția Ginecologie nr 1
		2	Secția Radioterapie nr 4
		3	Secția Oncologie Medicală
		4	Alte
DIAGNOSTIC			
12.	Locul stabilirii diagnosticului	1	AMP
		2	AMU
		3	Secția consultativă-diagnostică
		4	IMSP IO
		5	Instituție medicală privată
13.	Investigații endoscopice și laparoscopice cu/fără biopsie	1	Nu
		2	Da
		9	Nu se cunoaște
14.	Examen histopatologic cu verificarea diagnosticului de CO	1	Nu
		2	Da
		9	Nu se cunoaște
15.	Investigații imagistice	1	Nu
		2	Da
		9	Nu se cunoaște
TRATAMENTUL			
16.	Tratament chimioterapeutic	1	Neoadjuvant
		2	Adjuvant
		3	Paliativ
17.	Tratament chirurgical	1	Radical

		2	Paliativ
		9	Nu se cunoaște
18.	Tratament radioterapic	1	Asociat
		2	Brahiterapie
		3	Paleativ
		4	Radical
PREGĂTIRE PREOPERATORIE			
19.	Pregătirea preoperatorie a fost efectuată în spital	1	Nu
		2	Da
20.	Timpul efectuării pregătirii preoperatorii	OO:MM sau 9 = nu se cunoaște	
INTERVENȚIA CHIRURGICALĂ			
21.	Intervenția chirurgicală a fost efectuată în spital	1	Nu
		2	Da
22.	Data efectuării intervenției chirurgicale	ZZ/LL/AAAA	
23.	Timpul efectuării intervenției chirurgicale	OO:MM	
24.	Timpul efectuării intervenției chirurgicale de la debutul maladiei	OO:MM	
25.	Timpul efectuării intervenției chirurgicale de la momentul internării	OO:MM	
26.	Operația efectuată în mod	Programat	
		Urgent-amânat	
		Urgent	
27.	Tipul anesteziei	Generală	
EXTERNARE ȘI TRATAMENT			
28.	Data externării	(ZZ/LL/AAAA)	
29.	Data transferului interspitalicesc	(ZZ/LL/AAAA)	
30.	Data decesului	(ZZ/LL/AAAA)	
31.	Deces în spital	1	Nu
		2	Din cauzele atribuite CC
		3	Deces survenit ca urmare a patologiilor asociate
		4	Alte cauze neatribuite CC
		9	Nu se cunoaște

BIBLIOGRAFIE

1. Lucian Miron, *Oncologia generală*, Editura Gr.T.Popa UMF Iași, 2016, 469 pag.
2. Г.М.Савельевой. В.Г.Бреусенко. Гинекология. 2018, 432 стр.
3. Alsop K, Fereday S, Meldrum C et al. BRCA Mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2654–2663.
4. Kattan MW, Hes KR, Amin MB, et al. American Joint Committee on cancer acceptance criteria for inclusion of riskmodelsfor individualized prognosis in the practice of precision medicine. *CA: A cancer journal for clinicians*. Jan 19 2016
5. Bakkar R., GershensonD., et al Stage IIIC ovarian, peritoneal serous carcinoma: a heterogeneous group of patients with different prognoses. *Int J Gynecological pathology* May 2014: 33 (3): 302-308.
6. Prat J, FIGO Commitette on Ginecologic Oncology, staging clasificassion for cancer of the ovary, fallopian tube and peritoneum. *International journal ogf ginaecology and obstretics: the official organ of the International Federation of Ginecology and Obstetrics*. Jan 2014, 124 (1): 1-5
7. Pujade Lauraine E, Hilpert F, Weber B et al. *AURELIA*: a randomized phase III trial evaluating bevacizumab (BEV) plus chemotherapy (CT) for platinum (PT)-resistant recurrent ovarian cancer (OC). *J Clin Oncol* 2012; 30(suppl): abstr LBA5002
8. Howwit BE, Hanamoorugruang S, et al.Evidence for a dualisticmodel of high-grade serous carcinoma> BCRA mutation status histology and tubar intraepithelian carcinoma. *The american journal of surgical pathology*. Mar 2015, 39 (3):287-293
9. Nasioudis D, Kanninen TT, Holcomb K et al. Prevalence of lymph node metastasis and prognostic significance of lymphadenectomy in apparent early-stage malignant ovarian sex cord-
10. De la Motte Rouge T, Pautier P, Genestie C et al. Prognostic significance of an early decline in serum alpha-fetoprotein during chemotherapy for ovarian yolk sac tumors. *Gynecol Oncol* 2016; 142: 452–457.
11. Reed NS, Pautier P, Avall-Lundqvist E et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for ovarian small cell cancers. *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24 (9 Suppl 3): S30–S34
12. Jelinic P, Mueller JJ, Olvera N et al. Recurrent SMARCA4 mutations in small cell carcinoma of the ovary. *Nat Genet* 2014; 46: 424–426.
13. Karnezis AN, Wang Y, Ramos P et al. Dual loss of the SWI/SNF complex ATPases SMARCA4/BRG1 and SMARCA2/BRM is highly sensitive and specific for small cell carcinoma of the ovary, hypercalcaemic type. *J Pathol* 2016; 238: 389–400.
14. Karanian-Philippe M, Velasco V, Longy M et al. SMARCA4 (BRG1) loss of expression is a useful marker for the diagnosis of ovarian small cell carcinoma of the hypercalcemic type (ovarian rhabdoid tumor): a comprehensive analysis of 116 rare gynecologic tumors, 9 soft tissue tumors, and 9 melanomas. *Am J Surg Pathol* 2015; 39: 1197–1205.
15. Lambertini M, Ceppi M, Poggio F et al. Ovarian suppression using luteinizing hormone-releasing hormone agonists during chemotherapy to preserve ovarian function and fertility of breast cancer patients: a metaanalysis of randomized studies. *Ann Oncol* 2015; 26: 2408–2419.
16. NCT01770301. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01770301> (12 March 2018, date last accessed).
17. Manualul AJCC American Joint Comitettee on Cancer de stadializare a cancerului ediția a VIII-a 2017:681-690.
18. ESGO.org 2018
19. ESMO.org 2017
20. NCCN.org 2018